

Aus der Chirurgischen Klinik
des Zentralkrankenhauses Bremen Nord
Direktor: Professor Dr. Dr. U. J. Wassner

**Analytische Studien
und experimentelle Untersuchungen
zum Problem des Neurogenen Lungenödems**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität Gießen

Vorgelegt von
Carl Kreckel
aus Offenbach/Main

Gießen 1968

1969



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Chirurgischen Klinik
des Zentralkrankenhauses Bremen Nord
Direktor: Professor Dr. Dr. U. J. Wassner

**Analytische Studien
und experimentelle Untersuchungen
zum Problem des Neurogenen Lungenödems**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität Gießen

Vorgelegt von
Carl Kreckel
aus Offenbach/Main

Gießen 1968



Dekan: Prof. Dr. A. Oksche
Referent: Prof. Dr. Dr. U.J. Wassner
Korreferent: Prof. Dr. F. Erbslöh

Tag der mündlichen Prüfung: 25. Februar 1969

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

I. EINLEITUNG

A. <u>Allgemeine Einführung</u>	1
1. Definition	1
2. Allgemeines über das Lungenödem	2
3. Einteilung des Lungenödems nach Entstehungsweisen	6
B. <u>Literaturübersicht über klinische Beobachtungen zur Ätiologie des neurogenen und kardialen Lungenödems</u>	10
1. Kardiales Lungenödem	10
a) Kreislaufmessungen beim Menschen	10
b) Befunde, die für eine neurogene Beteiligung beim kardialen Lungenödem sprechen	12
Zusammenfassung	14
2. Neurogenes Lungenödem	14
Zusammenfassung	20
C. <u>Eigene orientierende statistische Übersicht zur Häufigkeit des Lungenödems in einer Neurochirurgischen Klinik</u>	22
1. Aufgabenstellung	22
2. Methode	22
3. Kritik der Methode	23
4. Ergebnisse	23
a) Häufigkeit des Lungenödems	23
b) Häufigkeit kardialer Befunde	27
c) Abhängigkeit des Lungenödems von kardialen Befunden	27
d) Nebenbefunde	30

5. Diskussion	33
6. Zusammenfassung	38

II. EXPERIMENTELLE ERZEUGUNG VON NEUROGENEM LUNGENÖDEM

A. <u>Allgemeine Einführung</u>	40
1. Methoden zur experimentellen Auslösung von Lungenödem	40
2. Die Lungen als Wirkungsort nervaler Impulse	41
a) Gefäße	41
b) Parenchym	44
c) Kapillarpermeabilität	45
Zusammenfassung	46
B. <u>Literaturübersicht über die experimentelle Erzeugung von neurogenem Lungenödem</u>	47
1. Vagotomie	47
a) Vagotomie als Hauptfaktor	47
b) Vagotomie als zusätzlicher Eingriff bei Reizung des ZNS	51
Zusammenfassung	52
2. Experimentelles Hirntrauma	53
3. Injektion mechanisch oder pharmakologisch reizender Stoffe in die Zisterna magna	55
Zusammenfassung	61

	<u>Seite</u>
4. Erhöhter intrakranieller Druck	62
a) Hirndruck beim Menschen, Experiment und Klinik	62
b) Hirndruckerhöhung im Tierversuch	65
b ₁ Durch Hirndruck zentral ausgelöste Blutdrucksteigerung	66
b ₂ Nervale Übermittlung des Reizes zur Blutdrucksteigerung	72
Zusammenfassung	74
b ₃ Periodische Atmung und Blut- druckwellen im Tierversuch und beim Menschen	75
Zusammenfassung	89
c) Das experimentelle Lungenödem durch erhöhten intrakraniellen Druck	90
Zusammenfassung	97
 C. <u>Eigene Experimente zur Erzeugung von Lungen- ödem durch erhöhten intrakraniellen Druck</u>	 99
1. Aufgabenstellung	99
2. Versuchsanordnung	101
a) Tiermaterial	101
b) Anästhesie und Atemregistrierung	101
c) Blutdruckmessung	101
d) Hirndruckerhöhung	102
e) Vagotomie	104
f) Tötung der Kontrolltiere	104
g) Untersuchung der Lunge	104
h) Auswertung der erhaltenen Meßkurven Zeichenerklärung	105

	<u>Seite</u>
3. Meßfehler	106
4. Versuchsergebnisse	108
a) Einführende Übersicht	108
b) Beschreibung der einzelnen Versuche	113
c) Zusammenfassung der Befunde	154
I. Makroskopischer und	
mikroskopischer Lungenbefund	154
II. Zusammentreffen von pathologischem	
Lungenbefund und Atem-Blutdruck-	
Periodik	155
III. Periodische Atmung und	
Blutdruckwellen	158
IV. Vagotomie	161
V. Hirndruckhöhe, Kreislauf	
und Atmung	163
5. Diskussion	174
a) Lokale Ödemgenese	174
b) Beeinträchtigung der zentralen	
Regulation und deren Rolle bei der	
Entstehung der Lungenveränderungen	177
c) Besonderheiten der periodischen	
Atmung	178
d) Vagotomieeinfluß	182
e) Kreislaufveränderungen und	
Ödementstehung	183
f) Bedeutung für die Klinik	187
6. Zusammenfassung	190
Literaturverzeichnis	192

ZEICHENERKLÄRUNG

AMV	Atemminutenvolumen
AV	Atemzugvolumen
CO ₂	Kohlendioxyd
DP	diastolischer Blutdruck
EEG	Elektroencephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
h	Zeit in Stunden/Minuten
HMV	Herzminutenvolumen
H ₂ O	Wasser
H.-Dr.	Hirndruck
HP	Hirndruck
mmHg	Höhe der Quecksilbersäule in mm
n	Atemzüge/min
N	Pulszahl/30 sec
O ₂	Sauerstoff
RR	Blutdruck in mmHg
Sch.-H.-V.	Schädelhirnverletzung
SP	systolischer Blutdruck
ZNS	Zentralnervensystem

I. EINLEITUNG

=====

A. Allgemeine Einführung

=====

1. Definition

Das Lungenödem ist eine Ansammlung von eiweißhaltiger Flüssigkeit in den sonst luftgefüllten Alveolen. Diese Flüssigkeit war ein Bestandteil des Blutes. Sie tritt unter pathologischen Bedingungen aus den Lungenblutgefäßen aus, staut sich teilweise in den erweiterten Lymphbahnen und im interstitiellen Gewebe und gelangt schließlich in die Alveolarräume. Es gibt auch einen direkten Übertritt von den Lungenkapillaren durch Alveolarsepten und Alveolarepithel hindurch. Das alveoläre Ödem stellt gegenüber dem vorwiegend interstitiellen Ödem den Regelfall dar. Der Flüssigkeitsaustritt entwickelt sich perakut (innerhalb von Minuten), akut (1 Stunde), subakut (1 Tag) oder chronisch. - In der Alveole mischt sich die Flüssigkeit mit Luft; wobei sich der charakteristische Schaum bildet; die Flüssigkeit kann auch die Luft völlig verdrängen. Bei schwerem Ödem dringt Flüssigkeit bis in den Bronchialbaum vor.

In den ödemgefüllten Bezirken der Lunge ist der lebensnotwendige Gasaustausch aufgehoben. Die betroffenen Patienten zeigen das Bild schwerer Atemnot, man hört Trachealrasseln, und es wird schaumiges Sputum expektoriert.

Das Lungenödem ist bei schweren Krankheiten eine häufige Komplikation und oft die letzte Todesursache. Bevorzugt tritt das Lungenödem bei Minderung der

Herzleistung, Störung des osmotischen Gleichgewichts und bei toxischer Schädigung des Alveolarepithels auf. Auch bei Schädigungen des Zentralnervensystems legen klinische und experimentelle Beobachtungen die Vermutung nahe, daß zentralnervöse Mechanismen bei der Auslösung des Lungenödems eine Rolle spielen. Aufgabe dieser Arbeit ist es, zur Aufklärung dieser Beziehungen beizutragen.

2. Allgemeines über das Lungenödem

Über die möglichen Faktoren, die an der Entstehung eines Ödems beteiligt sind, läßt sich aus den physiologischen und anatomischen Voraussetzungen einiges schließen.

Der Austritt von Flüssigkeit aus Blutgefäßen wird durch die osmotische und hydrostatische Druckdifferenz zur Umgebung, durch die Permeabilität der Wand und die innere Fläche des Gefäßes bestimmt. Als Ort kommt praktisch nur der Kapillarbereich in Frage, da hier die Gesamtgefäßwandoberfläche am größten und die Wandstärke gleichzeitig am geringsten ist.

Für die Lungenkapillaren liegen insofern besondere Bedingungen vor, als das gesamte Minutenvolumen das Gefäßsystem der Lunge passieren muß; entsprechend ist das kapillare Gefäßbett der Lunge weit verzweigt und besitzt eine besonders große Oberfläche. Das intrathorakale Blutvolumen beträgt $\frac{1}{4}$ bis $\frac{1}{3}$ des Gesamtblutvolumens. Der Lungenkreislauf gehört neben den Körpervenen zum sogenannten Niederdrucksystem, dessen Volumenanteil, abhängig von Herzaktion und Gefäßtonus, wechseln kann. Das intrathorakale Blutvolumen stellt somit ein Ausgleichsgefäß dar, das rasch gefüllt und entleert werden kann, wobei das Ziel der Regulation

ist, einen adäquaten intrathorakalen Blutvorrat für das linke Herz bereitzustellen (O.H. GAUER, 1956).

Im kleinen Kreislauf ist bei veränderlichem Volumen die Veränderung des Druckes weit geringer als im arteriellen System des großen Kreislaufs. Dies hat seine Ursache in der Eröffnung vorübergehend geschlossener Gefäßgebiete (H. MEESEN, 1960) und in der Eigenschaft der "stress relaxation" (S.J. SARNOFF, 1952 d), d.h. es findet eine Nachdehnung der Gefäßwand statt, und der durch die Volumenauffüllung erhöhte Druck läßt nach. Obwohl dieser Druckabfall bei steigendem Volumen relativ größer wird, steigt dennoch die Druckkurve nach anfänglich flachen Verlauf bei sehr starker Auffüllung steil an. Dies erklärt den Befund von S.J. SARNOFF (1952 b), wonach eine Infusion von Kochsalzlösung allein den Druck im linken Vorhof noch nicht ansteigen läßt; das ist jedoch der Fall, wenn durch gleichzeitige zentrale Stimulation des Sympathikustonus eine zusätzliche Volumenverschiebung von der Peripherie in die Lunge stattfindet.

In dem Gefäßabschnitt Kapillare-Lungenvene-linker Vorhof herrscht nach D.C. CONNOLLY (1954) ein weitgehend einheitlicher Druck. Er pflanzt sich hier ungehindert fort und beträgt normalerweise 8 bis 10 mmHg.

Der Druck in der Kapillare beeinflußt die Permeabilität der Wand. Die auftretende starke Dehnung führt zu einer nochmaligen Vergrößerung der an sich schon großen Filtrationsfläche und damit zu einer erheblichen Steigerung der Wanddurchlässigkeit (E.M. RENKIN, 1962). Neben Druck und Füllung der Kapillare ist auch die Strömungsgeschwindigkeit von Einfluß. Die durch die Weitenänderung bedingte Strömungsverlangsamung bewirkt eine weitere Zunahme des Druckes (F.D. GRAY, 1961). Nach der Auffassung von G. RICKER (nach E. LETTERER zitiert) sind Peristase und Prästase Vorbedingung der Gefäßdurchlässigkeit, wobei neben dem Venendruck der

Kontraktionszustand der Arteriole ein wichtiger Faktor ist. Durch direkte Beobachtung am lebenden Kaninchen hat E. REINHARDT (1934) dies auch für die Lungenkapillaren bestätigt. Bei der sog. peristatischen Hyperämie (im Unterschied zur fluxionären Hyperämie mit hoher Strömungsgeschwindigkeit) ist die Arteriole verengt, die Kapillare weit und langsam durchströmt. Bei der prästatischen Hyperämie läßt die Kontraktion der Arteriole nach, die Kapillaren weiten sich noch mehr, die Strömung wird noch langsamer.

Andere Ursachen für eine Steigerung der Permeabilität der Lungenkapillaren können direkte Schädigung des Endothels durch Sauerstoffmangel, toxische Stoffe in der Atemluft oder Blutbahn, oder allergische Prozesse sein. Auch das elektrische Potential der Kapillarwand ist von Wichtigkeit (M.B. VISSCHER, 1962).

Neben dem hydrostatischen Druck in der Kapillare und deren Permeabilität müssen auch die osmotischen und hydrostatischen Gegenkräfte berücksichtigt werden. In der normalen Lunge beträgt der osmotische Druck in der Kapillare, der dem hydrostatischen Druck entgegengerichtet ist, etwa 30 mmHg, liegt also weit über dem hydrostatischen (GUYTON, 1959).

Weniger zu berücksichtigen ist bei der Lungenkapillare der umgebende osmotische Druck, da der größte Teil des Kapillarnetzes direkt an das Alveolarepithel grenzt (H. HAYEK, 1953).

Ebensowenig wie sich bei Ödementwicklung ein erhöhter Gegendruck im Gewebe bilden kann, und dadurch eine Hemmung ausübt, ist der Lymphabfluß in der Lungenperipherie von großer Bedeutung. Der Lymphabfluß aus

der Lunge ist zwar beim Ödem erhöht (H. UHLEY, 1961), und es wird demonstriert, daß eine zu geringe Kapazität des Lymphabflusses Lungenödem verursacht; die von UHLEY angewandte Methode (Ballon im linken Vorhof) kann aber auch auf anderem Wege Lungenödem verursachen (erhöhter Pulmonalvenendruck). In der Übersicht von F.D. GRAY (1961) wird eine Lymphstromverminderung als Ursache des akuten Lungenödems abgelehnt.

Die Kapillare unterliegt auch den wechselnden Kräften, die aus den Atembewegungen, den Elastizitätseigenschaften der Lunge und aus dem Widerstand in den Luftwegen resultieren. Die Elastizität der Lunge ist nicht nur durch das Gewebe bedingt, sondern wird durch einen intraalveolären Flüssigkeitsfilm modifiziert (J.A. CLEMENTS, 1962). Die Oberflächenspannung dieses dünnen Films trägt zu 50 - 75% zur Elastizität der Lunge bei. Eine oberflächenaktive Substanz vermindert diesen Anteil und reguliert so die Druckverteilung zwischen kleinen und großen Alveolen. Nach M. KLAUS (1962) ist die Quelle der Substanz eine bestimmte Mitochondrienfraktion im Alveolarepithel. Die Aktivität der Mitochondrien ist von der Durchströmung der Kapillaren und dem CO_2 -Gehalt des Blutes abhängig. Bei geringer Sezernierung oberflächenaktiver Substanz kommt es durch die starken Oberflächenkräfte, die dem hydrostatischen Druck in der Kapillare gleichgerichtet sind, zu Atelektasen und zur Transsudation eiweißreicher Flüssigkeit in die Alveole hinein.

Der direkte Einfluß des Luftdruckes in der Alveole (etwa bei in- oder expiratorischer Atembehinderung, oder bei Druckbeatmung) auf das Druckgleichgewicht der Kapillare wird verschieden beurteilt. E. WAGNER (1961) fand, daß bei offenem Thorax eine Transsudation bei

erhöhtem Kapillardruck nicht durch Überdruck in den Luftwegen verhindert werden kann. Dagegen soll Überdruck bei geschlossenem Thorax eine indirekte Schutzwirkung haben, indem das Blutvolumen des kleinen Kreislaufs vermindert und das linke Herz durch Tamponade der großen Venen entlastet wird.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß sehr viele Vorgänge an der Aufrechterhaltung der Epithelschranke beteiligt sind. Sieht man von einer vorher bestehenden Verschiebung des osmotischen Gleichgewichts und direkter Schädigung der Kapillare ab, so sind die Hauptfaktoren für einen Flüssigkeitsverlust der Kapillare in die Alveole hinein das Blutvolumen des kleinen Kreislaufs und der hydrostatische Druck in der Kapillare. Dabei muß der normale Druck in der Kapillare von 8 mmHg auf etwa 40 mmHg erhöht sein (R. PAINE, 1952 b), ehe eine Transsudation stattfindet; diese Schranke ist verhältnismäßig hoch.

3. Einteilung des Lungenödems nach Entstehungsweisen

Verfolgt man die Entstehung der hämodynamischen Veränderungen, die zu einem erhöhten Kapillardruck in der Lunge führen, so bietet sich Schritt für Schritt eine immer größere Anzahl von kausalen Faktoren mit verschiedenen möglichen Kombinationen an. Dabei lassen sich als Hauptpunkte die Herzaktion, das Kreislaufvolumen und seine Verschiebung, sowie der nervell geregelte Gefäßtonus des großen und kleinen Kreislaufs unterscheiden.

Die Erfahrung zeigt, daß es wahrscheinlich mehrere bevorzugte Wege der Entstehung, bzw. verschiedene Mög-

lichkeiten der Auslösung des Lungenödems gibt. Auf diese Weise läßt sich eine Einteilung des Lungenödems entsprechend der angenommenen Entstehungsweise und der ersten Ursache vornehmen (in Anlehnung an M.D. ALT-SCHULE, 1956):

- a) Die Bezeichnung "kardiales Lungenödem" beruht auf der klassischen Theorie von W.H. WELCH (1878), wonach das Lungenödem durch ein Versagen des linken Ventrikels hervorgerufen wird. WELCHs Theorie ging von einer Dissoziation im Auswurf des rechten und linken Ventrikels mit der Folge einer Blutüberfüllung der Lunge aus. Es gelang ihm im Experiment, durch Ligatur der Aorta Lungenödeme auszulösen. In der Übersicht von M.D. ALT-SCHULE wird dargelegt, daß die isolierte Linksinsuffizienz nicht als alleinige Erklärung für das kardiale Lungenödem ausreicht. Eine experimentell erzeugte Nekrose des linken Ventrikels führt nämlich nicht regelmäßig zu Anstieg des Lungenblutvolumens und zum Lungenödem (F.H. MEYERS, 1954).
- b) Als "neurogen" wird ein Lungenödem bezeichnet, das bei herzgesunden Patienten und Lungengesunden ohne andere Organschäden nach Schädelhirnverletzungen, intrakraniellen Blutungen, bei Hirntumoren, bei Encephalitis und anderen Irritationen des Nervensystems, aber auch nach Irritationen des N.vagus und des Rückenmarks auftritt. Als Ursache wurde früher eine direkte nerval bedingte Permeabilitätsveränderung der Gefäße angenommen; heute neigt man zur Ansicht, daß es sich um eine Kreislaufregulationsstörung bei primär nervaler Ursache handelt. S.J. SARNOFF (1952) gebraucht daher die Bezeichnung "neurohämodynamisch", wobei sich die direkte

Beeinflussung nur auf die Gefäße des großen Kreislaufs erstrecken soll, während er dem Lungenkreislauf nur eine passive Rolle einräumt. W. BISCHOF (1965) vertritt eine ähnliche Auffassung. J. DALY (1954) und E. REINHARDT (1934) schließen dagegen eine aktive Beteiligung der Lungengefäße nicht aus.

Als Abart läßt sich in diese Gruppe das Lungenödem bei Entblutungsschock (R.M. EATON, 1950) einreihen, bei dem die Auslösung nicht zentral, der weitere Ablauf jedoch ähnlich ist. Darüber wird in Abschnitt II B 3. noch ausführlich berichtet.

- c) Das Lungenödem bei Hypervolumämie tritt nach übermäßiger Infusion von Flüssigkeit auf. Auch bei Volumenüberlastung des Lungenkreislaufs durch Herz-Gefäß-Mißbildungen besteht die Gefahr des Lungenödems. Außer der Volumenbelastung müssen jedoch noch andere Vorbedingungen verwirklicht sein, worauf die Versuche von S.J. SARNOFF hindeuten.
- d) Durch Störungen der Osmose lassen sich jene Lungenödeme verstehen, die bei Tumorkachexie mit sehr niedrigem Bluteiweißspiegel, bei Lebercirrhose, Nephritis und bei der Beri-Beri-Erkrankung beobachtet werden. Dabei sind jedoch kardiale und kapillarschädigende Faktoren stets mitbeteiligt.
- e) Für das toxische Lungenödem gilt als typisches Beispiel die Einwirkung von Giftgasen (z.B. Phosgen). Weiterhin wird ein Lungenödem bei Urämie, Anaphylaxie und auch als Begleitödem bei entzündlichen Prozessen der Lunge auf kapillartoxische Stoffe zurückgeführt.

f) Lungenödeme, bei denen Atemwegsverlegungen die auslösende Ursache sind, werden bei tief bewußtlosen Patienten (D.J. la FIA, 1960; V. HENSELL, 1959) beobachtet. Die Verlegung der Atemwege soll indirekt die Bildung eines Hirnödems fördern und eine erhebliche und lange anhaltende Störung der Gehirnfunktion auslösen. Dieses Ödem könnte deshalb auch als eine Form des neurogenen Lungenödems aufgefaßt werden. Gleichzeitig besteht jedoch eine direkte Wirkung auf den Lungenkreislauf (durch den vergrößerten intrathorakalen Druckwechsel) - W.F. MILLER (1959) -, so daß eine gesonderte Aufzählung berechtigt erscheint.

Wie der Versuch einer Einteilung des Lungenödems in verschiedene pathogenethische Gruppen zeigt, ist in keinem Fall eine reine Form der jeweils angedeuteten Ursache zu erwarten, die Unterteilung kann nur eine Orientierungshilfe sein. Wieweit andere Ursachen in einer Gruppe mit beteiligt sein müssen, und ob das Überwiegen einer Ursache die Einteilung überhaupt rechtfertigt, ist nicht gesichert. Im folgenden Abschnitt wird deshalb der Versuch gemacht, das kardiale und neurogene Lungenödem besser zu unterscheiden.

B. Literaturübersicht über klinische Beobachtungen zur
=====

Ätiologie des neurogenen und kardialen Lungenödems
=====

1. Kardiales Lungenödem

a) Kreislaufmessungen beim Menschen

Verschiedene klinische Beobachtungen, zum Teil objektiviert durch Messung von Kreislaufgrößen, geben einen tieferen Einblick in die mögliche Entstehungsweise des kardialen Lungenödems. Z. FEJFAR (1959) untersuchte bei 9 Patienten mit verschiedenen Herzerkrankungen im akuten Lungenödem mehrere Blutdruckwerte. Die Patienten zeigten Atemnot, Angstgefühl und Orthopnoe. Die Pulsfrequenz war beschleunigt, der periphere Blutdruck reagierte bei den einzelnen Patienten unterschiedlich, meist war er systolisch und diastolisch nicht erhöht. Das HMV und das Schlagvolumen waren immer vermindert. Der Druck in der Pulmonalarterie und Pulmonalkapillare stiegen gleichzeitig an (dabei trat die erwähnte Atemnot auf), im rechten Vorhof war der Druck ebenfalls erhöht. Die Nierendurchblutung war erniedrigt. Die O_2 -Aufnahme stieg teilweise an (vermutlich wegen forcierter Atmung), die arterielle Sättigung fiel immer ab. Die Vitalkapazität war stark eingeschränkt, jedoch nicht das AMV, d.h. die Vitalkapazität wurde beim Atmen weitgehend ausgenutzt. - Beim Schwinden des Lungenödems sank der Druck in den Lungengefäßen, die Pulsfrequenz verlangsamte sich wieder, damit ließ auch die Atemnot nach. Nierendurchblutung und HMV stiegen wieder an. Die niedrige arterielle Sättigung blieb eine Stunde bis mehrere Stunden weiter bestehen. J.K. FINLAYSON (1961) verzeichnet als subjektive Be-

schwerden der Patienten im akuten Lungenödem (es handelte sich um verschiedene Herzklappenfehler) Atemnot, Husten, Unruhe, Angstgefühl. Pulsfrequenz sowie Pulmonalarterien- und Pulmonalkapillardruck stiegen während des Ödems an und sanken in der Erholungsphase. Der periphere arterielle Mitteldruck war meist erhöht. Das pulmonalkapillare Blutvolumen war im Ödem stark erhöht.

FINLAYSON nimmt als Ursache neben kardialen Momenten (verkürzte diastolische Füllungszeit und Herzinsuffizienz) eine Blutverschiebung in die Lunge durch periphere Kontraktion an. Unterstützt wird diese Annahme durch den Therapieerfolg mit Hexamethonium (reduzierter peripherer Widerstand durch ganglienblockierende Wirkung). In gleicher Weise lassen sich die Meßergebnisse von Z. FEJFAR interpretieren; auch dabei war die veränderte Herzaktion wahrscheinlich nicht die alleinige Ursache des Lungenödems, wie die wechselnde Nierendurchblutung zeigte.

Kreislaufmessungen an herzgesunden Patienten, bei denen nach anstrengendem, schnellen Höhenwechsel im Gebirge Lungenödeme aufgetreten waren, brachten ähnliche Ergebnisse. In dem Übersichtsartikel in LANCET (N.N., 1962) wird berichtet, daß die physiologische Höhentachykardie in Verbindung mit erhöhter Viskosität des Blutes (durch Erythrocytenentspeicherung und Abnahme des Plasmavolumens) eine starke Herzbelastung darstellt, bei der eine reflektorische, periphere Vasokonstriktion hinzukommt; Zeichen des Herzversagens wurden jedoch nicht beobachtet; neben der kardialen Belastung wird auch eine Beteiligung zentralnervöser Vorgänge vermutet. H. SELBACH (1949) weist auf die Kreislauf labilität bei künstlicher

Höhenatmung hin, und R.A. FROWEIN (1960) erklärt diese Labilität als Folge des Sauerstoff- und Nährstoffmangels des Gehirns. FROWEIN betont ausdrücklich die Ähnlichkeit der Symptome mit denen bei erhöhtem intracraniellem Druck.

b) Befunde, die für eine neurogene Beteiligung beim kardialen Lungenödem sprechen

Weitere Hinweise, daß die Ursache des sogenannten kardialen Lungenödems nicht allein auf das Herzversagen zurückzuführen ist und daß nerval gesteuerte Vorgänge in der Kreislauferipherie (mit Blutvolumenverschiebung in die Lunge) mitbeteiligt sind, ergeben sich aus den folgenden Beispielen:

S. WASSERMANN (1933) stellte bei Patienten im akuten kardialen Lungenödem die gleichen subjektiven Symptome wie oben angegeben fest und registrierte einen Anstieg der Pulsfrequenz und des peripheren systolischen und diastolischen Blutdruckes. Führte er bei voll ausgebildetem Lungenödem den "Carotisdruckversuch" aus (Druck mit dem Finger auf die Gegend der Carotidogabel, dem Sitz der pressosensiblen Rezeptoren der Blutdruckregelung), so sanken Blutdruck und Pulsfrequenz, Oppressionsgefühl und Atemnot ließen schlagartig nach, und die durch Ödemflüssigkeit verursachten Rasselgeräusche über der Lunge schwanden in 5 - 15 Minuten. WASSERMANN zieht daraus den Schluß, daß es sich bei einem akuten Anfall von Lungenödem um einen neuroreflektorischen Mechanismus handelt, der zu einer Entzügelung zentraler Funktionsareale führt.

Einen weiteren Anhalt für krisenartige Steigerung des Sympathikustonus bieten die das kardiale Lungenödem begleitenden Symptome eines Kreislaufschocks (R. KNEBEL, 1959), die besonders bei plötzlichen Störungen der Herzaktion (Infarkt, Reizleitungsstörungen) auftreten. Sowohl bei Blutdrucksteigerung als auch bei Blutdruckabfall liegt eine verstärkte Kontraktion der Hautgefäße vor, und somit ein weiteres hämodynamisches Moment, das die Stauung vor dem linken Herzen entscheidend verstärken kann. - Kreislaufschock durch Blutverlust kann auch allein schon zum Lungenödem führen (R.M. EATON, 1950). - L. DELIUS (1943) bringt Beispiele aus der Klinik, wonach bei Herzinfarkt oder plötzlichem Herzblock Lungenödem dann auftritt, wenn der Blutdruck und die Pulsfrequenz krisenartig ansteigen. Neben der dabei auftretenden zusätzlichen Belastung für das vorgeschädigte Herz nimmt DELIUS als Ursache der Auslösung eine Übererregbarkeit der nervösen Regulation infolge Durchblutungsstörung des ZNS (besonders der Med. obl.) an.

Ein neuroreflektorischer Anteil beim kardialen Lungenödem würde auch die Tatsache erklären, daß kardiales Lungenödem durch psychische Reize auszulösen ist (R. KNEBEL, 1959; R. SCHWAB, 1954; C. CLOT, 1960).

Als Begründung für das bevorzugte Auftreten von Lungenödem in der Nacht und in den frühen Morgenstunden (M.D. ALTSCHULE, 1956; L. DELIUS, 1943) wird u.a. das erhöhte Blutvolumen in der Lunge infolge geänderter Verteilung von extra- und intravasaler Flüssigkeit vermutet. Neben veränderten hämodynamischen Voraussetzungen besteht nach A. PIERACH (1954) eine maximal vagotone Einstellung des Vegetativums, die nach J. WILDER (1931) eine Prädisposition zu einer starken,

plötzlichen Steigerung des Sympathikustonus darstellt. Dieses von WILDER im sogenannten "Ausgangswertgesetz" beschriebene Verhalten wird durch modernere regeltechnische Berechnungen bestätigt (H. DRISCHEL, 1962).

Zusammenfassung

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß beim kardialen Lungenödem der erhöhte Druck (im Verein mit erhöhtem Lungenblutvolumen) in der Lungenkapillare die wichtigste Bedingung für das Entstehen ist. Es handelt sich jedoch wahrscheinlich nicht allein um einen Stau vor dem insuffizienten linken Herzen als rein passiver hämodynamischer Vorgang. Nervale Vorgänge der Kreislaufregulation führen sowohl zu einer weiteren Herzbelastung als auch zu einer weiteren Erhöhung des intrathorakalen Blutvolumens als Folge einer veränderten Blutverteilung.

2. Neurogenes Lungenödem

Der Begriff "neurogenes Lungenödem" als besondere Gruppe neben dem kardialen Lungenödem bildete sich vor allem deshalb aus, weil die Häufigkeit von akutem Lungenödem bei schweren Schädelhirnverletzungen auffällig war. Da oft junge, herzgesunde Menschen betroffen waren, ergab sich ein weiteres Argument für die besondere Bezeichnung. In der Übersicht von R. SCHWAB (1954) werden noch weitere neurologische und neurochirurgische Erkrankungen genannt, bei denen Lungenödem als Komplikation auftritt, so z. B.: Hirnblutung, -thrombose, -embolie, -tumoren, Enzephalitis, Meningitis, Epilepsie, auch Halswirbelbrüche,

Erkrankungen des verlängerten Marks, Rückenmarksverletzungen, periphere Vaguserkrankungen.

Dieser Zusammenhang zwischen Schädigung des ZNS und Lungenödem ist schon lange bekannt. Schon C.E. BROWN-SEQUARD (1871) gab die klinische Beobachtung Anlaß zu experimentellen Untersuchungen, über die später berichtet werden soll.

Ein anderes Beispiel gibt W. GIBEL (1958) in seiner Arbeit. Bei einem Fall von schwerer Gehirnerschütterung kam es am zweiten Tag zu leichter Atemnot und Cyanose. Am dritten Tag nahm die Atemnot zu, und es stellte sich Trachealrasseln ein. Weiterhin waren starke Unruhe zu verzeichnen. Die Kreislaufverhältnisse waren wechselhaft. In den folgenden Tagen trat eine Pneumonie hinzu. Es handelt sich also um eine für solche Fälle typische Krankengeschichte.

Auf den Zusammenhang von Mittelhirnschaden und Lungenödem weist H.W. PIA (1956) hin. Gleichzeitig wurden Hyperthermie, Tachykardie, Tachypnoe und Blutdruckabfall beobachtet.

Aus der Literaturübersicht über das kardiale Lungenödem ist zu ersehen, daß es wohl kaum immer in reiner Form verwirklicht ist. So lag die Vermutung nahe, daß auch umgekehrt beim neurogenen Lungenödem andere Faktoren, vornehmlich kardiale mitbeteiligt sind. Es wurde versucht, durch statistische Auswertung eines klinischen Materials eine Antwort auf diese Frage zu bekommen. Auf diesem Wege lassen sich auch allgemeine Häufigkeiten des Lungenödems mit Häufigkeiten zentraler Erkrankungen vergleichen, womit der

Terminus "neurogenes Lungenödem" begründet oder angezweifelt wird:

S.J. WEISMANN (1939) fand bei traumatischer oder spontaner intrakranieller Blutung (686 Fälle) in 70% Lungenödem und nur bei 2% in der Kontrollgruppe, die 200 Fälle umfaßte. Eine bestimmte Lokalisation der Hirnschädigung (durch die Blutung), bei der allein oder besonders häufig Lungenödem auftritt, konnte er nicht feststellen.

G.R. CAMERON (1948) untersuchte die Häufigkeit von Lungenödem bei 500 Autopsien nach kardiovaskulären Erkrankungen, Kopfverletzungen und multiplen Frakturen und fand eine ähnliche Häufigkeit (in 67% Lungenödem nach Hirnblutung, in 63% nach Schädelbrüchen). Dort finden sich auch Zahlenangaben über die Häufigkeit bei anderen Erkrankungen. Grundlage der Untersuchung ist die Autopsie. Besonders häufig ist Lungenödem bei Hochdruckerkkrankung (86%), Chronischer Nephritis (74%), Vollständigem Koronarverschluß (68%) und Mitralstenose (65%). Bei Tod nach multiplen Frakturen (außer Schädel) war Lungenödem in 61% der Fälle zu finden. Lungenembolie war in 31% mit einem Lungenödem verbunden.

R. PAINE (1952 a) kommt an Hand seines Krankengutes zur Überzeugung, daß Lungenödem bei Erkrankungen des ZNS hauptsächlich einem Herzversagen zuzuschreiben ist und nach anderen schweren Erkrankungen Lungenödem häufiger zu finden sei (60%) als nach Tod durch Schädigung zentraler Funktionen (46%). Ausgewertet wurden die Sektionsprotokolle von 81 Todesfällen nach ZNS-Erkrankung (Tumor, Blutung und wenige andere), sowie von 57 Patienten, die nach anderen Erkrankungen

starben. Bei der Mehrzahl (etwa 83 - 84%) der Patienten, die nach ZNS-Erkrankungen Lungenödem entwickelten, war eine Herzschiidigung autopsisch festzustellen, ebenso verhielt es sich in der Vergleichsgruppe mit Lungenödem (62%). In den Fällen ohne Lungenödem waren es 70%, in der Vergleichsgruppe etwa 50%, die eine pathologische Veränderung des Herzens aufwiesen; darunter sind aber auch Fälle, bei denen nur klinisch ein hoher Blutdruck gemessen worden war.

Nach Meinung von R. PAINE soll bei vorher bestehender Herzerkrankung durch die zusätzliche Erkrankung des ZNS mit der damit verbundenen neurogenen Hypertonie, kardialen und respiratorischen Arrhythmie und Hypoxie, die Belastbarkeit des Herzens überschritten werden und dadurch Lungenödem ausgelöst werden. PAINE nimmt dies für den überwiegenden Teil der Fälle von neurogenem Lungenödem an und bezweifelt deshalb dessen Existenz, da die Ursache in erster Linie kardial sei.

P. RICHARDS (1963) stellt ebenfalls eine Statistik mit Berücksichtigung des kardialen Befundes auf und kommt dabei zu anderen Ergebnissen als PAINE. Innerhalb einer Zeitspanne von fünf Monaten werden sämtliche Todesfälle (88) einer Neurochirurgischen Klinik, die nach intrakraniellen Läsionen aufgetreten waren, und bei denen eine Autopsie durchgeführt worden war, durch die Statistik erfaßt. Sieben Fälle von Lungenembolie und ein Fall von Kohlenmonoxydvergiftung waren dabei ausgeschlossen worden. Die Kontrollgruppe bestand aus allen Sektionen (101), die innerhalb einer gleichen Zeitspanne bei Patienten der übrigen Abteilungen des allgemeinen Krankenhauses durchgeführt worden waren. Patienten unter 15 Jahren

waren ausgeschlossen, ebenfalls solche, die nach Lungenembolie, Urämie oder frischem Herzinfarkt starben. - Die Beurteilung, ob im einzelnen Fall Hypertonie bestanden hatte, wurde sowohl nach der klinischen Vorgeschichte als auch nach dem Sektionsprotokoll vorgenommen; das Urteil "bedeutende Herz-erkrankung" wurde nach dem Sektionsbefund gefällt. Bei den 88 ZNS-Todesfällen wurden in 52,3% ein Lungenödem gefunden, in der Kontrollgruppe in 29,7%. Das Zusammentreffen von Lungenödem mit Hypertension und/oder Herzerkrankung war nur in der Kontrollgruppe größer. Pneumonie war in beiden Gruppen gleich häufig. 39,2% der neurochirurgischen Fälle mit Lungenödem hatten einen Hochdruck und/oder eine Herzerkrankung, in der Kontrollgruppe mit Lungenödem waren es 53,3%, in den neurochirurgischen Fällen ohne Lungenödem waren es 43,8%, in der Vergleichsgruppe 43,6%. Ein bevorzugtes Auftreten von Lungenödem bei Hirndruck, Hirnstammschädigung oder Kombination der Veränderungen konnte nicht festgestellt werden. Lungenödem war häufiger, wenn der Tod bereits nach 36 Stunden eingetreten war, als bei solchen Fällen, die längere Zeit am Leben geblieben waren.

Aus diesen Befunden zieht R. RICHARDS den Schluß, daß das Lungenödem nach intrakraniellen Verletzungen weder allein kardiovaskulären Faktoren noch neurogenen oder humoralen Einflüssen auf die Permeabilität der Lungenkapillaren zugeschrieben werden kann, obwohl nach seiner Meinung jeder dieser Mechanismen beteiligt sein kann. Er hält jedoch daran fest, daß intrakranielle Verletzungen bei jungen, gesunden Menschen innerhalb von Minuten Lungenödem erzeugen können. Die variable fleckförmige Verteilung des Ödems in der

Lunge veranlaßt den Autor, neben indirekten Einflüssen auf die Lunge auch eine Kombination mit lokalen Faktoren in Erwägung zu ziehen.

Die klinischen Erfahrungen der Autoren, die die Häufigkeit oder überhaupt die Existenz eines neurogenen Lungenödems betreffen, sind demnach nicht einheitlich, und die daraus gezogenen Schlußfolgerungen sind dementsprechend verschieden. Es überwiegt jedoch die Meinung, daß es in der neurochirurgischen Klinik Fälle von Lungenödem gibt, die, wenn sie auch Mischformen sein mögen, nicht primär durch eine Herzinsuffizienz bedingt sind. Welcher Art der pathophysiologische Mechanismus bzw. der dabei beteiligte hypothetische neurogene Faktor ist, wird offengelassen.

H. GÄNSHIRT (1951) geht auf den klinischen Verlauf und damit auch auf mögliche kausale Zusammenhänge bei schweren zentralen Erkrankungen (speziell bei Hirntumoren) näher ein und teilt ihn nach Kreislaufsymptomen und dem Auftreten von Lungenödem in vier Typen ein:

- I. **Pressorisch, hyperthermischer Reaktionstyp:** Blutdruckanstieg mit Bradykardie, folgender Tachykardie und Blutdruckabfall; Lungenödem und Blutungen in Mittelhirn und Brücke; Dissoziation zwischen Haut- und Kerntemperatur, d.h. zentrale Hyperthermie; reaktive Erhöhung des peripheren Blutdrucks nur, wenn der Hirndruck sich schnell erhöht; bei langsamer Erhöhung erfolgt Hirngefäßerweiterung und Blutstau im Mittelhirnbereich.
- II. **Kreislauf und Atemdepression:** Unaufhaltsam fortschreitender Blutdrucksturz, Atem-, Pulsfrequenz

und Temperatur etwa normal, Auftreten von Lungenödem.

- III. Akute Atemlähmung: Plötzlicher Atemstillstand mit folgendem Herzstillstand. Einklemmung der Tonsillen im Hinterhauptsloch. Kein Lungenödem.
- IV. Reiner Kreislaufkollaps: Plötzlich steigende Pulsfrequenz und fallender Blutdruck, Schweißausbruch, Cyanose, kalte Extremitäten. Kam nur nach Gehirnoperation zur Beobachtung. Kein Lungenödem.

Als Ergänzung läßt sich die Arbeit von R. SCHWAB (1954) anführen. SCHWAB weist, in Parallele zum kardialen Lungenödem, auf die Bedeutung des vegetativen Tonus hin. Er erklärt das häufigere Auftreten von Lungenödem (auch des neurogenen) bei Wetterwechsel aus dessen primär vagotonen Wirkung, die von einer sympathikotonen Gegenregulation abgelöst werde. Er hatte auch die Gelegenheit zu beobachten, daß die Krampfanfälle von Epileptikern zur gleichen Zeit wie das Lungenödem anderer Patienten auftraten. Dies ist deshalb von Interesse, weil H. SELBACH (1949) darlegen konnte, daß es sich beim epileptischen Anfall ebenfalls um einen plötzlichen Umschlag in den Sympathikustonus handelt.

Zusammenfassung

In den Verlaufsschilderungen des neurogenen Lungenödems finden sich also typische Erscheinungen des Vegetativums wieder, die schon beim kardialen Lungenödem erwähnt, und dort als zentralnervöse Komponente gedeutet wurden: Tachykardie, Blutdrucksteigerung und Schocksymptome. Es liegt die Vermutung nahe, daß diese Kreislaufveränderungen auf dem gleichen Wege, d.h. über Blut-

volumenverschiebung in den kleinen Kreislauf, zu erhöhtem pulmonalen Kapillardruck und Ödem führen. Sowohl RICHARDS als auch PAINE fanden bei der Sektion außer dem (neurogenen) Ödem eine Hyperämie der Lunge. Es besteht zum kardialen Lungenödem nur der Unterschied, daß hier die zentrale Störung mit Sicherheit am Anfang der Ereigniskette steht.

C. Eigene orientierende statistische Übersicht zur

=====

Häufigkeit des Lungenödems in einer Neurochirurgischen

=====

Klinik^{x)}

=====

1. Aufgabenstellung

Zum Vergleich mit den Angaben der obengenannten Autoren wurde eine eigene statistische Untersuchung über die Häufigkeit des Lungenödems in einer Neurochirurgischen Klinik unternommen, um dadurch die Bedeutung dieser Komplikation zu demonstrieren. Um einen möglichen Anhaltspunkt für die Genese des neurogenen Lungenödems zu bekommen, sollte die Abhängigkeit des Lungenödems vom Hirndruck und von kardialen Befunden kontrolliert werden.

2. Methode

Es wurden 244 unausgesuchte Fälle aus der Neurochirurgischen Klinik Gießen untersucht. Bei allen diesen Fällen lagen autoptische Befunde vor. Es wurden die Jahrgänge 1956 - 1962 ausgewählt, um einen möglichen Einfluß der Tracheotomie (die damals seltener ausgeführt wurde als später) auf das Ergebnis der Untersuchung zu verringern. Grundlage der Zählung waren die Sektionsprotokolle,^{xx)} d.h. es wurden die autoptisch gesicherten

x) Herrn Professor Dr. H.W. PIA, Direktor der Neurochirurgischen Universitätsklinik Gießen, sei an dieser Stelle ausdrücklich für seine Erlaubnis gedankt, das Material seiner Klinik mitverwenden zu dürfen.

xx) Herrn Professor Dr. W. SANDRITTER, Direktor des Pathologischen Instituts der Universität Gießen, sei für die freundliche Gewährung seiner Hilfe bei der Ergänzung der klinischen Statistik durch Sektionsprotokolle gedankt.

Lungenödem-Fälle (durchweg aus makroskopischer Beurteilung), die Fälle von sichtbaren Hirndruckzeichen und einige andere pathologisch-anatomische Diagnosen (frische Ulcera, petechiale Blutungen und kardiale Befunde) ausgezählt und miteinander in Beziehung gebracht. Die Fälle wurden nach autoptisch verifizierten Diagnosen in Gruppen eingeteilt, um den Vergleich zu erleichtern. Die Stärke des Lungenödems wurde nicht berücksichtigt, auch wurde keine Unterscheidung zwischen chronischem und akutem Hirndruck gemacht, da es sich bei den Fällen mit Hirntumor meist um postoperative Todesfälle handelte, bei denen sich u. U. eine akute Hirndrucksteigerung bei vorher bestehendem chronischem Hirndruck ausbildete.

3. Kritik der Methode

Die Untersuchung stellt bei der relativ geringen Zahl der Fälle nur eine orientierende Übersicht über die Bedeutung des Lungenödems in der Neurochirurgischen Klinik dar. Da keine Daten des klinischen Verlaufs verwendet wurden, und die hier gebrauchten pathologisch-anatomischen Kriterien für das Vorliegen eines Hirndrucks oder Lungenödems nicht genauer spezifiziert sind, kann die Untersuchung über den pathophysiologischen Ablauf des Geschehens nur wenig Aufschluß geben. Eine vor der ZNS-Erkrankung bestehende Herzschiädigung und die Rolle der Herzfunktion bei der Entstehung des Lungenödems konnte nur an Hand der Sektionsprotokolle vermutet werden.

4. Ergebnisse

a) Häufigkeit des Lungenödems (Tab. 1 und 2)

Die allgemeine Häufigkeit des Lungenödems bei 244 neu-

rochirurgischen Todesfällen beträgt 52%.

Abhängigkeit von der Art der Erkrankung: Die Häufigkeit des Lungenödems bei Tod nach Hirntraumen und Hirntumor (überwiegend postoperativ) liegt im Bereich dieses Mittelwertes. Die übrigen Krankheitsgruppen umfassen jeweils nur eine geringe Zahl von Fällen. Es sind daher nur Vermutungen zulässig: Nach Meningitis (18 Fälle) ist Lungenödem seltener (33%), höher liegt die Häufigkeit nach Hirnerweichung (13 Fälle) mit 46%. Über dem Mittelwert liegt die Häufigkeit nach Massenblutung, Aneurysmablutung und Ruptur der carotis int. (z.B. bei ~~Ko~~regulation des ggl. GASSERI) - 12 Fälle (66%). In 6 von 7 Fällen wurde Lungenödem bei Hals- und Brustwirbelfrakturen gesehen.

Der Einfluß des Hirndrucks auf die Häufigkeit des Lungenödems: Hirndruckzeichen wurden bei 44% aller Todesfälle der Neurochirurgie bei der Sektion gesehen. Hirndruck ist sowohl bei Lungenödem als auch bei Nebenfunden, wie subpleuralen, petechialen Blutungen und frischen Ulcera gleich häufig. Eine etwas größere Häufigkeit des Hirndrucks bei den Fällen ohne Lungenödem ist nicht groß genug, um eine sichere Unterscheidung zuzulassen. - Bei den Fällen mit Hirndruck kommt Lungenödem in 48% vor, bei den Fällen ohne Hirndruck in 54%.

Dieses Verhältnis ist bei Schädeltraumen, Meningitis und Hirntumoren etwa gleich. Bei den übrigen Gruppen findet sich der Unterschied in gleicher Größenordnung.

Tabelle 1

Diagnose Fälle mit u. ohne H.Druck	Zahl der Fälle	davon L.Ö. Zahl in ()	subpl.petech. Blutungen	Ulcus od.Erosion Magen od.Duodenum
Schädel-Hirn- Verletzungen	73	(37) 50,7%	(22) 30,1%	(3) 4%
Hirntumoren	106	(54) 50,9%	(9) 8,5%	(13) 12%
Meningitis u/o Hirnabsceß	18	(6) 33%	(3) 16,6%	(2) 11,1%
sonstige Diagnosen	47	(30) 63,8%	(3) 6,3%	(4) 8,5%
insgesamt	244 (100%)	(127) 52%	(37) 15,1%	(22) 9,0%

Fälle mit
H.Druck

Schädel-Hirn- Verletzungen	31	(15) 48,4%	(8) 25,8%	(1) 3,2%
Hirntumoren	58	(28) 48,2%	(6) 10,3%	(7) 12%
Meningitis/ Hirnabsceß	6	(2) 33,3%	(1) 16,6%	() 0%
sonstige Diagnosen	13	(8) 61,5%	(1) 7,7%	(1) 7,7%
alle Fälle <u>mit</u> H.Druck	108 (44%)	(53) 48,1%	(16) 14,8%	(9) 8,3%

Fälle ohne
H.Druck

Schädel-Hirn- Verletzungen	42	(22) 52,4%	(14) 33,3%	(2) 4,7%
Hirntumoren	48	(26) 54,1%	(3) 6,2%	(6) 12,4%
Meningitis/ Hirnabsceß	12	(4) 33,3%	(2) 16,6%	(2) 16,6%
sonstige Diagnosen	34	(22) 68,2%	(2) 5,8%	(3) 8,8%
alle Fälle <u>ohne</u> H.Druck	136	(74) 54,4%	(21) 15,4%	(13) 9,55%

Tabelle 2

Zusammensetzung der Gruppe "sonstige Diagnosen":

Diagnose	Zahl der Fälle	Davon L.Ö.
Erweichungen mit H.Druck	2	1
Erweichungen ohne H.Druck	11	25
alle Erweichungen	13	26 (46,1%)
Massenblutung mit H.Druck	4	3
Massenblutung ohne H.Druck	1	0
alle Massenblutungen	5	3 (60%)
Ventrikeleinbr., Aneurysmabl., Carotisruptur mit H.Druck	2	1
ohne H.Druck	5	4
alle	7	5 (71,4%)
H.W. und B.W. Fraktur mit H.Druck	1	1
ohne H.Druck	6	5
alle Wirbel- Frakturen	7	6 (85,7%)
andere Diagnosen mit H.Druck	6	5
ohne H.Druck	9	5
alle	15	10 (66,6%)
sonstige Diagnosen (alle)	47	30

ALLE BLUTUNGEN
66,6% Lungenödem

b) Häufigkeit kardialer Befunde (Tab. 3 und 4)

Befunde, die ein Bestehen pathologischer Veränderungen des Herzmuskels schon vor der ZNS-Erkrankung bzw. der Operation vermuten lassen, sind: Linkshypertrophie, Koronarsklerose und Herzschielen (als Zeichen abgelaufener Infarkte). Die allgemeine Häufigkeit der Linkshypertrophie betrug 7,32%, der leichten Koronarsklerose 10,24%, der schweren Koronarsklerose (teilweise mit Herzschielen verbunden) 7,37%. In 4,09% kamen Koronarsklerose, Linkshypertrophie gemeinsam vor. Insgesamt wurden die genannten Veränderungen in 20,9% (51 von 244) aller Fälle von Tod nach ZNS-Erkrankung gefunden. Andere pathologische Veränderungen des Herzmuskels, die nicht mit Sicherheit längere Zeit vor der ZNS-Erkrankung bestanden hatten, sind: Isolierte Rechtsdilatation, Rechts-Linksdilatation, Linksdilatation. - Die allgemeine Häufigkeit der isolierten Rechtsdilatation betrug 29% aller Fälle, Rechts-Linksdilatation war in 11,9% zu finden und isolierte Linksdilatation nur in einem einzigen Fall (0,4%), und zwar verbunden mit Linkshypertrophie bei Massenblutung mit Ventrikeleinbruch. Insgesamt wurden die genannten Veränderungen in 41,4% aller Fälle gefunden.

Deutliche Abhängigkeit vom Hirndruck besteht nicht. Die Häufigkeit der isolierten Rechtsdilatation bei Hirndruck beträgt 30,6%, ohne Hirndruck 27,9%. Rechts-Linksdilatation kommt bei Hirndruck in 11,1% vor, ohne Hirndruck in 12,5%.

c) Abhängigkeit des Lungenödems von kardialen Befunden (Tab. 3 und 4)

Bei 117 Fällen von Lungenödem (unter 244 Todesfällen)

ist die Häufigkeit von isolierter Rechtsdilatation (29%) ebenso hoch wie in der Gruppe ohne Lungenödem. Die Häufigkeit der Rechts-Links dilatation ist beim Lungenödem etwas größer (12,6%) als bei der Gruppe ohne Lungenödem (11%), jedoch insgesamt niedrig im Vergleich zur Zahl der Lungenödemfälle, dies gilt besonders für die isolierte Linksdilatation, die nur in einem Fall auftrat (verbunden mit Lungenödem).

Ähnliches gilt für die Fälle mit wahrscheinlicher Vorschädigung des Herzens. Eine deutliche Abhängigkeit besteht bei Linkshypertrophie mit gleichzeitiger Koronarstenose, hier tritt in 8 von 10 Fällen Lungenödem auf, dies sind aber nur 6% aller Fälle mit Lungenödem. Auch bei Linkshypertrophie und schwerer Koronarstenose gesondert betrachtet (mit und ohne Kombination) ist das Lungenödem häufiger (in 11 bzw. 13 von 18 Fällen tritt Ödem auf), als nach der allgemeinen Häufigkeit unter allen 244 Fällen (52%) zu erwarten wäre. Leichte Koronarsklerose ist in Fällen mit Ödem ebenso häufig wie in denen ohne (jeweils in 10%), zusammen sind es 25 Fälle leichter Koronarstenose unter 244. Zusammen liegt in 51 Fällen von 244 eine Vorschädigung (Koronarstenose oder Linkshypertrophie) vor. Bei Fällen mit Lungenödem in 29 Fällen (22,8%), bei Fällen ohne Lungenödem in 22 Fällen (18,8%).

Vergleich der Häufigkeit von Lungenödem bei Schädelhirntraumen und Hirntumoren in Abhängigkeit von unterschiedlichen kardialen Befunden: Obwohl beim Schädeltrauma pathologische Herzbefunde seltener sind als bei Hirntumoren, ist die Häufigkeit des Lungenödems in beiden Gruppen gleich groß. Es finden sich in 12,3% der Hirntraumen Zeichen einer Herzvorschädigung, in 51% besteht Lungenödem. Bei Hirntumoren bestehen

(wegen des höheren Durchschnittsalters der Patienten?) in 22% Zeichen einer Vorschädigung, in 50% besteht Lungenödem. Auch in den Untergruppen (nach Hirndruckzeichen geordnet), die noch stärkere Unterschiede in der Häufigkeit der Herzbefunde zeigen, besteht keine eindeutige Beziehung zum Lungenödem.

Vergleich der Häufigkeit von Lungenödem bei anderen pathologischen Befunden: Keine Verbindung zur Häufigkeit des Lungenödems bei neurochirurgischen Todesfällen zeigen Lungenembolie und Pneumonie: Trotz verschiedener Häufigkeit in Abhängigkeit von der Krankheit sind sie mit gleicher Häufigkeit von Lungenödem verbunden. Bei Schädelhirnverletzungen tritt in einem Fall (1,3%) Embolie auf, bei Hirntumoren in 10,3%, bei 38,3% aller Schädelhirntraumen entwickelt sich eine Pneumonie, bei Tumoren dagegen in 50,9%.

Einfluß der kardialen Befunde auf das Gesamtergebnis, Ausschluß der Fälle mit Koronarsklerose und Linkshypertrophie: Der geringe Einfluß der pathologisch erkennbaren kardialen Befunde zeigt sich, wenn man alle Fälle, die einen Verdacht auf Vorschädigung des Herzens rechtfertigen, aus der Statistik entfernt. Dies sind 51 Fälle von Koronarsklerose und Linkshypertrophie. (Entfernung anderer Diagnose-Gruppen hätte einen noch geringeren Einfluß). - Daraus ergibt sich die korrigierte Gesamtzahl der Fälle mit 193, davon 95 ohne Lungenödem und 98 mit Lungenödem. 50,8% ist die korrigierte Häufigkeit des Lungenödems bei neurochirurgischen Todesfällen.

d) Nebenbefunde (Tab. 1)

Subpleurale, petechiale Blutungen:

Die allgemeine Häufigkeit beträgt 15,1% aller Fälle. Bei Schädelhirnverletzungen sind sie häufiger (30,1%), bei Hirntumoren seltener (8,5%). Bei Meningitis gleichen sie dem Mittelwert. - Bei Fällen mit Hirndruck kommen sie in 14,8% vor, bei Fällen ohne Hirndruck in 15,4%. Bei Schädelhirntraumen und Hirntumoren ist der Unterschied beider Werte größer in dem Sinne, daß bei Hirndruck die Blutungen seltener sind als bei den Fällen ohne Hirndruck. Bei Meningitis gleichen sich die beiden Werte, Petechien sind gleich häufig.

Frische Ulcera des Gastroduodenaltraktes oder hämorrhagische Schleimhauterosionen des Magens:

Die allgemeine Häufigkeit beträgt 9%. Bei Schädelhirnverletzungen sind sie seltener (4%), bei Hirntumoren häufiger (12%). - Bei Fällen mit Hirndruck kommen sie in 8,3%, bei Fällen ohne Hirndruck in 9,6% vor.

Tabelle 3

Kardiale Befunde:

	Zahl	isol.Rechts- Dilatation	isol.Links- Dilatation	Re / Li Dilatation
ohne L.Ö.	(117) 47,96%	(34) 29%	0%	(13) 11%
mit L.Ö.	(127) 52,04%	(37) 29,1%	(1) 0,78%	(16) 12,6%
alle Fälle	(244) 100%	(71) 29%	(1) 0,4%	(29) 11,88%
mit H.Dr.	(108) 44%	(33) 30,55%	(1)	(12) 11,1%
ohne H.Dr.	(136) 56%	(38) 27,94%		(17) 12,5%
alle	(244) 100%			
Schädel-Hirn- Verl. ohne H.Dr.	(42)	(8) 19%		(6) 14,3%
mit H.Dr.	(31)	(8) 25,8%		(1) 3,2%
Tumoren ohne H.Dr.	(48)	(16) 33,3%		(5) 10,4%
mit H.Dr.	(58)	(18) 31%		(7) 12%
alle Schädel- Hirn-Verl.	(73)	(16) 21,9%		(7) 9,5%
alle Tumoren	(106)	(34) 31,5%		(12) 11,3%

Nebenbefund, Hirndruck:

		subpl.pet.Blut.	Hirndruck
ohne L.Ö.	(117) 47,96%	(13) 11%	(55) 47%
mit L.Ö.	(127) 52,04%	(24) 19%	(53) 41,7%
alle Fälle	(244) 100%	(37) 15,1%	(108) 44%

Tabelle 4

Kardiale Befunde:

	Zahl	L.Ö.	Links-Hypertrophie	Li.Hypertr. u.Kor.skl.	Mittl.schw. Embolie	Pneumonie
Sch.-H.-V. ohne H.Dr.	(42)	(22) 52,4%	0%	(4) 9,5%		
Sch.-H.-V. mit H.Dr.	(31)	(15) 48,4%	(3) 9,7%	(5) 16,1%		
Tumor ohne H.Dr.	(48)	(26) 54,1%	(1) 2%	(9) 18,7%		
Tumor mit H.Dr.	(58)	(28) 48,2%	(10) 17,2%	(15) 25,9%		
alle Sch.-H.-V.	(73)	(37) 51%	(3) 4,1%	(9) 12,3%	(1) 1,3%	(28) 38,3%
alle Tumoren	(106)	(54) 50,9%	(11) 10,3%	(24) 22%	(11) 10,3%	(54) 50,9%
alle Fälle			(244) =	100%		
Linkshypertrophie			(18) =	7%		
isol.Re.dil., Re/Li.dil., Li.dil.			(101) =	41%		

Vorschädigung des Herzens:

	Zahl	Linkshyp.	leichte Kor.sten.	schwere Kor.sten.	davon gleichz. Hyp.u.Kor.sten.	alle Fälle m. Verdacht auf Vorschädig. (Li.Hyp., Kor.sten.)
ohne L.Ö.	(117)	(7) 5,98%	(12) 10,25%	(5) 4,27%	(2) 1,7%	(22) 18,8%
mit L.Ö.	(127)	(11) 8,7%	(13) 10,23%	(13) 10,23%	(8) 6,3%	(29) 22,8%
alle Fälle	(244)	(18) 7,3%	(25) 10,24%	(18) 7,32%	(10) 4,1%	(51) 20,9%

Häufigkeit des Lungenödems nach Entfernung aller Fälle mit Linkshypertrophie, leichter und schwerer Koronarstenose:

Gesamtzahl der Fälle	193 = 100%
Fälle ohne Lungenödem	95 = 49,2%
Fälle mit Lungenödem	98 = 50,77% (gegenüber 52,04% der ungereinigten Statistik)

5. Diskussion

Allgemeine Häufigkeit: Es zeigt sich, daß die Häufigkeit des Lungenödems bei neurochirurgischen Todesfällen (52,04%) gut mit der Zahl von P. RICHARDS (1963), der 52,3% ermittelte, übereinstimmt und auch mit dem Ergebnis von R. PAINE (1952 a), der 46% angibt, zu vergleichen ist. Schwierig ist der Vergleich mit der allgemeinen Häufigkeit von Lungenödem bei anderen Erkrankungen. Eine eigene Untersuchung einer Kontrollgruppe wurde nicht vorgenommen, und die Angaben der zitierten Autoren weichen weit voneinander ab. Möglicherweise liegt dies an der verschiedenen Auswahl der Vergleichsgruppe. Es läßt sich jedoch sagen, daß Lungenödem in der Neurochirurgischen Klinik häufiger ist, als allgemein zu erwarten wäre, denn nur ein Autor (R. PAINE, 1952 a) gibt eine größere Häufigkeit in der Kontrollgruppe an.

Häufigkeit des Lungenödems in Abhängigkeit von der Art der Krankheit: Bei Schädelhirnverletzungen und Hirntumoren (überwiegend postoperative Todesfälle) ist die Häufigkeit von Lungenödem mit 50,7% und 50,9% etwa gleich. Jedoch ist in einzelnen Gruppen die Überlebenszeit nach dem Trauma bzw. der Operation nicht berücksichtigt, die ein wichtiges Kriterium zu sein scheint. Bei meist über längere Zeit verlaufenden Krankheiten ohne eingreifende Hirnoperationen wie der Meningitis (mit oder ohne begleitenden Hirnabszeß) ist Lungenödem weniger häufig (Lungenödem in 6 von 18 Fällen, d.h. in 33% gegenüber dem Durchschnitt von etwa 50%), bei plötzlichen Ereignissen wie Massenblutung, Aneurysma-blutung, Ruptur der carotis int. ist Lungenödem eher häufiger (in 8 von 12 Fällen tritt Lungenödem auf, d.h. in 66%). Anscheinend ist das Lungenödem auch bei

Fraktur der Hals- und Brustwirbelsäule (häufig mit Kontusion des Rückenmarks verbunden) häufig (Lungenödem in 6 von 7 Fällen, dabei einmal Hirndruckzeichen, dreimal Hirnödem), es war aber offensichtlich nicht nur die Leitungsfunktion des Rückenmarks sondern meist auch das Hirn selbst mit betroffen.

Als Ursache für die Unterschiede in der Häufigkeit des Lungenödems je nach der Art der Krankheit könnte angenommen werden, daß bei schnellerem Verlauf der Schock ausgeprägter ist und eine umfangreichere Verschiebung von Blut in die Lunge stattfindet.

Der Einfluß des Hirndrucks: In keiner Gruppe konnte eine besondere Häufung von Hirndrucksymptomen verzeichnet werden. Weder in Abhängigkeit vom Lungenödem noch von der Art der Erkrankung oder kardialen Befunden fand sich eine Verteilung, die so ungleich wäre, daß sie einen Schluß auf pathogenetische Mechanismen zuließe. Dies deckt sich mit den Feststellungen von P. RICHARDS. Wenn der Hirndruck einen Teil der Reizwirkung auf das ZNS mit darauf folgenden Kreislaufveränderungen sein sollte, so muß dies von Art der Druckwirkung, seiner Höhe und Koppelung mit anderen pathophysiologischen Vorgängen abhängig sein, Zusammenhängen, die an Hand des Sektionsprotokolls nicht aufzuklären sind.

Kardiale Befunde: In 41% der Fälle fand sich eine Dilatation einer oder beider Herzkammern, wie sie vornehmlich bei der Überlastung des Herzmuskels auftritt. Ob die Dilatation vor oder während der Ereignisse, die zum Lungenödem führten, aufgetreten sind oder ob erhöhter peripherer Widerstand und Tachykardie allein, oder das Überschreiten einer tiefliegenden Leistungs-

grenze durch vorausgegangene Schädigung oder Hypoxämie die Ursache war, läßt sich nicht sagen. - Eine isolierte Dilatation der linken Kammer, die als Zeichen des isolierten Linksversagens nach WELCHs Theorie als typische Voraussetzung für das kardiale Lungenödem gilt, wurde nur in einem einzigen Fall (mit Lungenödem einhergehend) gefunden. Somit ist eine Verfälschung des Gesamtergebnisses nicht zu erwarten. Gleichzeitige Dilatation der rechten und der linken Herzkammer kam öfter vor (11,8% aller Fälle) und war auch häufiger mit Lungenödem verbunden, wenn auch der Unterschied nicht sehr groß ist (12,6% der Fälle mit Lungenödem, 11% der Fälle ohne Lungenödem). Gar kein Unterschied besteht bei der isolierten Rechtsdilatation (in beiden Gruppen 29%). Die Rechtsinsuffizienz durch erhöhten Pulmonalarteriendruck ist auch, nach den in der Einleitung beschriebenen hämodynamischen Gegebenheiten, für die Auslösung des Lungenödems durch erhöhten Pulmonalvenendruck von geringerer Bedeutung. - Da die Auswertung der Sektionsprotokolle nicht so weit ging, daß hier eine sichere Beurteilung des Anteils myogener und tonogener Dilatation gegeben werden könnte, sei näher auf die Veränderungen des Herzens eingegangen, die mit Sicherheit schon vor dem akuten Ereignis des Lungenödems bestanden hatten. Diese Gruppe ist auch eher mit dem Zahlenmaterial anderer Autoren vergleichbar.

Schwere Herzerkrankungen gehen häufiger mit Lungenödem einher als die Masse der ZNS-Erkrankungen und gehören zu den häufigsten Diagnosen bei einer Analyse unausgesuchter Lungenödemfälle (G.R. CAMERON, 1948). Auch die eigenen Zahlen bei zentralen Todesfällen weisen in diese Richtung (Lungenödem bei zusätzlicher Koronarsklerose und Linkshypertrophie in 8 von 10

Fällen). Werden frischer Herzinfarkt und einige andere Erkrankungen in der Kontrollgruppe ausgeschlossen, wie dies bei P. RICHARDS geschah, so liegt die Prozentzahl des Lungenödems deutlich niedriger (29%) als bei zentralen Erkrankungen (46 - 52%). Kardiale Vorschädigungen müssen daher beim neurogenen Lungenödem auf jeden Fall mit berücksichtigt werden. Andere Begleiterkrankungen, die bevorzugt mit Lungenödem einhergehen, wie etwa Urämie, können das Ergebnis nicht so sehr verfälschen, da sie seltener sind. Werden Fälle mit kardialer Vorschädigung aus der Statistik über das neurogene Lungenödem entfernt, so darf dies das Ergebnis nicht erheblich beeinflussen, d.h. die Häufigkeit darf nicht unter den Wert einer gereinigten Kontrollgruppe absinken, wenn man bei dem Begriff "neurogenes Lungenödem", mit Abgrenzung gegenüber dem kardialen Lungenödem, bleiben will. Bei der eigenen Statistik war das Ergebnis nach Entfernung der Fälle mit kardialer Vorschädigung tatsächlich nur wenig niedriger (50,8%) und lag somit über der von RICHARDS angegebenen Zahl von 29% in der Kontrollgruppe ohne neurologische Erkrankungen. Außer die Fälle zu entfernen kann man auch, um nicht-neurologische Einflüsse abzuschätzen, feststellen, ob kardiale Vorschädigung in der Gruppe mit und in der ohne Lungenödem annähernd gleich verteilt sind oder im Krankengut von vornherein selten sind und dadurch das Ergebnis weniger verändern können. In der eigenen Statistik fanden sich in der Gruppe ohne Lungenödem 18,8% kardiale Vorschädigung und in der Gruppe mit Lungenödem 22,8%. Die Zahlen sind absolut gesehen im Verhältnis zu anderen Autoren (R. PAINE, P. RICHARDS: 40 - 70%) niedrig, aber auch der Unterschied zwischen beiden Gruppen ist gering. Die Häufigkeit kardialer Befunde im Krankengut von

PAINE erscheint im Vergleich zu RICHARDS und zur eigenen Untersuchung recht hoch. Außerdem fällt auf, daß sich die Zahl in der Gruppe mit Lungenödem (wie bei RICHARDS und der eigenen Statistik) wenig unterscheidet. Unter diesem Gesichtspunkt ist auch nach den Ergebnissen von PAINE die Aufrechterhaltung des Begriffes "neurogenes Lungenödem" gerechtfertigt; denn wäre der Herzbefund die Hauptursache, so müßte man eine deutliche Häufung in der Gruppe mit Lungenödemen erwarten. Die Ansicht von RICHARDS, daß sowohl kardiale als auch neurogene Faktoren beim Lungenödem beteiligt sind, dürfte einer Deutung am nächsten kommen.

Nebenbefunde: Subpleurale, petechiale Blutungen und frische Ulcera des Gastroduodenaltrakts sind neben dem Lungenödem typische Nebenerkrankungen bei ZNS-Erkrankungen (W. BISCHOF, 1965). Sie wurden in 15 bzw. 9% der eigenen Fälle gefunden. In der eigenen Statistik sind subpleurale petechiale Blutungen bei Schädelhirnverletzungen häufiger (30,1%) als bei Hirntumoren (8,5%). Umgekehrt verhält es sich beim Ulcus oder der frischen hämorrhagischen Schleimhauterosion des Magens und Duodenums (4 und 12%). Eine mögliche Erklärung liefert die unterschiedliche Dauer der Erkrankung. Magen-Darm-Blutungen sind nach den Experimenten von W. BISCHOF seltener und treten später auf als das Lungenödem. Bei der sich langsamer entwickelnden, bzw. schon vor der Operation bestehenden Tumorkrankheit könnten sie daher häufiger sein. Bei den petechialen Blutungen der Lunge handelt es sich nach BISCHOF um eine Parallelerscheinung zum Lungenödem, denen die gleichen hämodynamischen Veränderungen zu Grunde liegen sollen und die deshalb wahrscheinlich aus den gleichen Gründen bei plötzlichem Reiz des ZNS häufiger auftreten.

W. BISCHOF erklärt die Ulcera als Schockfolge, als Symptom einer Kontraktion, Hypoxydose und Stase in den Mesenterialgefäßen. Die Befunde würden so, in Verbindung mit dem Lungenödem, eine weitere Stütze für die Theorie der Blutverschiebung in die Lunge (als primäre Schockfolge) darstellen.

6. Zusammenfassung

Entsprechend der eingangs erwähnten, begrenzten Aussagekraft der vorgelegten Statistik, kann man sagen, daß die einfache Übersicht noch keine sicheren Anhaltspunkte für die Genese des Lungenödems durch Beeinträchtigung des ZNS liefert, vielmehr müssen funktionelle Faktoren in Betracht kommen, deren Auswirkungen auf das anatomische Substrat die Sektion nicht wiedergibt. Weder pathologisch-anatomisch objektivierbare, kardiale Befunde noch postmortal sichtbare Hirndruckzeichen erklären die Häufigkeit (52%) des Lungenödems bei neurochirurgischen Todesfällen. Dagegen scheint eine Abhängigkeit von der Art der zentralen Erkrankung zu bestehen, in der Weise, daß ein starkes plötzliches Ereignis eher imstande ist, ein Lungenödem auszulösen, als eine mehr schleichend verlaufende Beeinträchtigung.

Was ein kardiales Lungenödem bei neurochirurgischen Erkrankungen betrifft, so gilt, daß eine Schädigung des Herzens häufig von einem Lungenödem gefolgt wird; das zeigen nicht nur die Ergebnisse vieler anderer Arbeiten, auch die eigene Untersuchung macht diesen Zusammenhang deutlich.

Über die Häufigkeit von Lungenödemen bei Erkrankungen, deren pathophysiologischer Ablauf die Entstehung eines Lungenödems weder auslöst noch fördert, gehen die

Meinungen weit auseinander. Trotzdem ist nicht zu übersehen, daß bei einem ebenso starken wie plötzlichen Ereignis im ZNS Lungenödeme bedeutend häufiger auftreten, als gemeinhin zu erwarten war. Die Bezeichnung "neurogenes Lungenödem" als besondere Abart des Lungenödems ist somit gerechtfertigt, auch wenn über die Art der dabei ablaufenden nervalen Vorgänge aus klinischer Sicht keine sichere Aussage gemacht werden kann.

II. EXPERIMENTELLE ERZEUGUNG VON NEUROGENEM LUNGENÖDEM

A. Allgemeine Einführung

1. Methoden zur experimentellen Auslösung von Lungenödem

Entsprechend den verschiedenen Faktoren, die für die Entstehung eines Lungenödems beim Menschen in Frage kommen, gibt es viele Methoden, um ein Lungenödem experimentell beim Tier zu erzeugen. M.B. VISSCHER (1956) bringt in seiner ausführlichen Literaturübersicht eine Zusammenstellung, die hier auszugsweise wiedergegeben sei:

- I. Primär hämodynamische Alterationen
(Kompression oder Verschuß des linken Ventrikels, der Aorta, der Koronarien, valvuläre Defekte, Hypervolumämie, Schock, Hypotension, Hämorrhagie, Embolie)
- II. Alterationen des ZNS
(Hirndruck oder Reizung)
- III. Alteration peripherer Nerven
(Vagotomie, faradische Reizung der Lungenwurzel)
- IV. Alteration des respiratorischen Systems
(Obstruktion, Hypoxie)
- V. Pharmakologische Effekte
(vasoaktive Stoffe, Reizgase und eine große Zahl weiterer Substanzen)

In Hinsicht auf die eigenen experimentellen Untersuchungen beschränkt sich die folgende Literaturübersicht vorwiegend auf Eingriffe am zentralen und peripheren Nervensystem und deren Folgen.

2. Die Lunge als Wirkungsort nervaler Impulse

Da die Lunge neben dem Körperkreislauf der hypothetische Wirkungsort nervaler Impulse beim neurogenen Lungenödem ist, wird als erstes über die Reagibilität von Lungenkreislauf und -parenchym berichtet, vorwiegend im Hinblick auf Reizungen des ZNS und der Lunge selbst.

a) Gefäße

S.J. SARNOFF (1952 c und b) behauptet, daß eine Lungengefäßkonstriktion an der Erhöhung des pulmonalen Gefäßdruckes (wie er zusammen mit Blutvolumenverschiebung bei peripherer Vasokonstriktion nach ZNS-Reiz auftritt) nicht beteiligt ist. In umfangreichen Experimenten mit Druckmessungen im großen und kleinen Kreislauf weist er nach, daß alle Drucke in den verschiedenen Abschnitten des Lungengefäßnetzes und auch besonders deutlich im linken Vorhof nach zentraler Stimulation ansteigen. Dieser allgemeine Druckanstieg, der mit Lungenödem verbunden war, wurde nicht durch eine Denervation der Lunge verhindert, wohl aber durch eine Blockade der peripheren Sympathikuswirkung, d.h. durch eine pharmakologische Ausschaltung der peripheren Kontraktion. Dem stehen die Befunde von C. ARAVANIS (1957) gegenüber. Die ZNS-Reizung geschah ähnlich wie bei SARNOFF (intrazisternale Injektion von Stoffen, die das ZNS stimulieren). Er kommt zwar zu demselben Schluß wie SARNOFF, daß die Blutverschiebung von der Peripherie in die Lunge ein wichtiger Faktor des

neurogenen Lungenödems ist, schließt jedoch trotzdem eine Vasokonstriktion in der Lunge nicht aus. Veranlaßt zu dieser Meinung wurde er durch folgende Beobachtung: Bei mechanischer Ausschaltung des Körperkreislaufs trat kein Lungenödem auf, Druckveränderungen im linken Ventrikel waren minimal oder inkonstant; dagegen stieg auch bei diesen Versuchstieren der Druck in der Pulmonalarterie (andere Drucke im kleinen Kreislauf wurden nicht gemessen) an, was nach der Ansicht von ARAVANIS die zentral ausgelöste Konstriktion bewies.

In den gleichen Experimenten wurde außerdem während des Experiments am offenen Thorax das Aussehen der Lunge makroskopisch beurteilt. Mit Hilfe einer Photocelle wurde ihre Durchsichtigkeit gemessen, die während des ZNS-Reizes abnahm. Daraus folgert der Autor, daß die Konstriktion in den Pulmonalvenen stärker war als in den Arterien. Dieses Verhältnis war umgekehrt bei Reizung durch intrazisternale Druckerhöhung oder elektrische Hypothalamusreizung.

Die Ansicht beider Autoren könnte man dahingehend vereinen, daß wohl eine Lungengefäßkonstriktion durch zentrale Einflüsse erfolgt, daß jedoch die Blutvolumenverschiebung der wichtigere Faktor ist, deren Ausschaltung das Ödem verhindert. Eine andere mögliche Deutung ist die, daß eine bei zentralem Reiz vom Hirnstamm sezernierte vasoaktive Substanz (S. RODBARD, 1952, 1955) unter den Versuchsbedingungen von C. ARAVANIS (rein mechanische Ausschaltung des Körperkreislaufs, außer Gehirn) zur Wirkung kommt, bei der Gegenprobe von SARNOFF (pharmakologische Ausschaltung) jedoch daran gehindert wird.

Eine weitere Stütze der Theorie, daß auch die Lungengefäße durch nervale Impulse beeinflußt werden und nicht nur druckpassiv reagieren, findet sich in den Untersuchungen von J. DALY (1954). Er isolierte den thorakalen Grenzstrang, reizte den Sympathikus und stellte dabei eine Erhöhung des Pulmonalarteriendruckes und eine Minderung der Lungendurchströmung fest.

Auch die Wirkung nervaler Impulse allein kann zum Lungenödem führen, wie die Versuche von L. JORES (1906) (elektrische Reizung der Lungenwurzel) zeigten.

Reflektorische Beziehungen zwischen kleinem und großem Kreislauf bestehen nach der Ansicht von P.F. SALISBURY (1959). Dehnung des Lungenparenchyms und auch der Lungengefäße führte zu peripherer Dilatation und manchmal auch zu überschießender, reaktiver Hypertonie. Am Beispiel der artifiziellen Lungenembolie sei gezeigt, daß beim neurogenen Lungenödem auch mit intrapulmonalen, lokalen Reflexen zu rechnen ist. Mehrere Arbeiten von S.A. KABINS (1959, 1960, 1962) beziehen sich auf diesen Themenkreis. Der Autor fand, daß nach einseitiger Embolie in beiden Lungenhälften Ödem auftrat. Eine Procaininjektion in der Infarktgegend verhinderte das Ödem auf beiden Seiten. Eine bilaterale Entfernung des Sympathikus ergab eine deutliche Hemmung der Ödementwicklung im gleichen und im kontralateralen Lappen.

Lokale Vorgänge beim Lungenödem werden auch von G.H. SCHNITT, 1957; A. JARISCH, 1939; W. BISCHOF, 1965; P. RICHARDS, 1963 wegen des makroskopisch sichtbaren, fleckförmigen Auftretens der pulmonalen Hyperämie vermutet. B. KISCH (1958 a) war bei elektronenmikroskopischen Untersuchungen ebenfalls aufgefallen, daß

neben hyperämischen Kapillaren ein großer Teil eine normale Blutfüllung aufwiesen. Hierdurch findet auch die von B. CASSEN (1954 a) vorgebrachte Hypothese eine gewisse Bestätigung, die besagt, daß die Kontraktion eines Teils der Präkapillarsphinkteren zu einer starken Hyperämie in den restlichen, offenen Kapillaren führt, so daß auf diese Weise Lungenödem ausgelöst wird.

Einen sehr anschaulichen Beweis für die Reagibilität der Gefäße und des Parenchyms der Lunge beim Kaninchen liefert E. REINHARDT (1934) in seinen Versuchen. Mittels Fensterung des Thorax und einer Unterdruckkammer legte er die Lunge zur mikroskopischen Beobachtung am lebenden Tier frei. Bei mechanischer Reizung der Pleura stellte sich eine zweiphasische Reaktion ein, die aus einer (nicht mechanisch bedingten) initialen Blässe und einer darauf folgenden Hyperämie bestand. Es traten Zonen von Peristase und Stase in der Lunge auf. Nach oberflächlicher Anwendung von Cocain traten diese Veränderungen nicht auf, auch wenn der mechanische Reiz sehr stark war. Die gleiche Wirkung wie der mechanische Reiz hatten örtliche und intravenöse Anwendung von Adrenalin.

b) Parenchym

Neben der referierten Gefäßwirkung in den Versuchen von E. REINHARDT war gleichzeitig eine Weitenänderung der Alveolen zu beobachten. Bei leichter Berührung der Pleura bildete sich eine Delle aus, verbunden mit örtlicher Atelektase und gelegentlich mit Emphysem im Randbereich. Diese Erscheinung trat ebenfalls nach Kokainisierung nicht mehr auf, so daß mechanische Kompression als Ursache ausgeschlossen werden konnte. Weiterhin erwies die histologische Kontrolle, daß die

Atelektase im Zentrum des betroffenen Lungenbezirks in der Nähe des Bronchiolus terminalis am stärksten war und nicht in Pleuranähe, wie es bei mechanischer Kompression zu erwarten gewesen wäre. Auch war die Delle immer breiter als die Berührungsstelle. Diese aktive, reflektorische Weitenänderung der Alveolen scheint auch bei anderen Experimenten vorzukommen. C.E. BROWN-SEQUARD (1871) beobachtete nach künstlichen Hirntraumen ein innerhalb kürzester Zeit auftretendes Emphysem der Lunge, das bei offenem Thorax und Atemstillstand auftrat und somit nicht durch die Atemmechanik bedingt sein konnte. A. JARISCH (1939) fand nach ZNS-Reiz eine "bunte Oberfläche" der Lunge mit lufthaltigen und luftarmen Bezirken und S.J. SARNOFF bei ähnlichen Versuchen (1952) umschriebene emphysematöse Bezirke der Lunge.

c) Kapillarpermeabilität

In älteren Veröffentlichungen (A. LUISADA, 1928; G.R. CAMERON, 1949) wird die Möglichkeit einer direkten, nervalen Permeabilitätsbeeinflussung der Lungenkapillaren diskutiert, ein experimenteller Nachweis wurde jedoch nicht erbracht. S.J. SARNOFF (1952 a), der die Arbeit der genannten Autoren weiterführte und seine Theorien im Gegensatz zu ihnen auch auf Druckmessungen im kleinen Kreislauf stützen konnte, verneinte die direkte, nervale Permeabilitätsbeeinflussung und macht neurohämodynamische Mechanismen mit nachfolgender Druckerhöhung in den Lungenkapillaren allein für die erhöhte Transsudation nach ZNS-Reiz verantwortlich. Dieser Umweg in der nervalen Beeinflussung der Flüssigkeitsbilanz in der Lungenkapillare hat die größte Wahrscheinlichkeit für sich, da die damit verbundene kapillare Hyperämie bei fast allen klinischen und experimentellen

Untersuchungen des neurogenen Lungenödems gefunden wurde und eine blasse Lunge nur bei direkter toxischer Schädigung der Kapillare häufiger angetroffen wird. Nur H.W. KNIPPING (1935) ist gegenteiliger Ansicht und hält eine blasse Lunge beim neurogenen Lungenödem für den Regelfall. - Denkbar ist auch ein neurohumoraler Umweg in der Veränderung der Permeabilität. S.A. KABINS (1959, 1960) nimmt an, daß (bei intrapulmonalen Reflexen) während des embolus-induzierten Lungenödems durch sympathischen Reflex Adrenalin freigesetzt wird und dieses wiederum einen Anstieg der lokalen Serotonin- und Histaminkonzentrationen verursacht, wodurch die Permeabilität der Kapillare erhöht würde, gefördert durch gleichzeitig dadurch erhöhten Gefäßdruck. Hinweise auf humorale Faktoren ergeben sich auch aus der Tatsache, daß Vagotomie-Lungenödem durch Parabioseversuch übertragen werden kann (R.H. RECH, 1962 b), wobei der Autor einen humoralen Zwischenstoff aus dem Stammhirn als Zwischenglied der Reflexkette annimmt. Eine Sekretion noradrenalinähnlicher Stoffe aus dem ZNS wird auch von S. RODBARD (1952, 1955) als Teilursache des Blutdruckanstiegs bei Hirndruckerhöhung angesehen. S.J. SARNOFF (1952 c) schließt jedoch eine humorale Beteiligung auf Grund seiner Versuchsergebnisse aus.

Zusammenfassung

Es läßt sich sagen, daß die Lungengefäße und auch das Lungenparenchym zu einer Reaktion auf nervale Reize fähig sind. Lungenödem, das durch Reize des ZNS oder Veränderungen am peripheren Nervensystem ausgelöst wird, könnte auch auf Veränderungen an der Lunge selbst, insbesondere durch direkte Beeinflussung der Lungendurchblutung, beruhen und dürfte nicht allein Folge einer

passiven Volumenverschiebung sein. Eine direkte nervale Beeinflussung der Kapillarpermeabilität ist dagegen unwahrscheinlich.

B. Literaturübersicht über die experimentelle Erzeugung
von neurogenem Lungenödem

Die Ursachen, die zu einem gehäuften Auftreten des Lungenödems bei Beeinträchtigung des ZNS führen, wurden in einer großen Zahl experimenteller Arbeiten untersucht, wobei sowohl die Wirkung des Hirndrucks allein, als auch die von spezifischen und unspezifischen Reizen auf das ZNS und die Folgen der Durchschneidung von Nerven Berücksichtigung fanden. Da der Druck auf das Gehirngewebe mit großer Wahrscheinlichkeit nicht eine direkte Ursache des Lungenödems ist, wie auch die eigene Statistik vermuten läßt, erscheint ein Überblick über die Auswirkungen anderer Eingriffe in das Nervensystem, mit ähnlichen Effekten auf den Kreislauf der Lunge wie der Hirndruck, lohnenswert. Hier zeigen sich im Ablauf des pathophysiologischen Geschehens viele Parallelen, die eine Erklärung des Mechanismus speziell beim Hirndruck-Lungenödem erleichtern.

1. Vagotomie

a) Vagotomie als Hauptfaktor

Bilaterale, zervikale Vagotomie kann Lungenödem auslösen. Dieser Typ des neurogenen Lungenödems unterscheidet sich wahrscheinlich in seiner Ursache und

Ablauf von den anderen Arten des experimentellen neurogenen Lungenödems. Die Ergebnisse sind jedoch widersprüchlich. So ergaben Experimente, daß Vagotomie in Kombination mit anderen Eingriffen am ZNS das erwartete Lungenödem verhindern kann, andere Untersucher konnten wiederum keinen Einfluß feststellen.

Bei direkter Beobachtung der Kaninchenlunge während des Experiments konnte E. REINHARDT (1934) zwei verschiedene Grade der Reaktion des Tieres nach bilateraler Vagotomie feststellen: Manche Tiere zeigten sofort starke peristatische Hyperämie mit Lungenödem oder Erythrocytendiapedese. Ausgedehnte krampfartige Muskelbewegungen traten auf, und bald danach trat der Tod ein. Bei der anderen Reaktionsweise stellte sich nach kurzzeitiger Anämie ebenfalls eine peristatische Hyperämie ein, die sich aber nur langsam fleckweise verstärkte; auch fleckförmige, ödemgefüllte Atelektasen waren zu beobachten. Manchmal war die Lunge deutlich "überbläht" und mit eiweißreichem, erythrocytenhaltigem Ödem gefüllt. Die Veränderungen der Lunge entsprechen denen, die nach lokaler Reizung der Pleura auftraten und nach Meinung des betreffenden Autors auf reflektorischer Änderung des Kontraktionszustandes von Bronchiolen- und Lungengefäßmuskulatur beruhen.

G.H. SCHMITT (1957) konnte bei Meerschweinchen, die er dafür für besonders anfällig hält, durch bilaterale Vagotomie regelmäßig Lungenödem auslösen. - Dazu ist zu bemerken, daß die verschiedene Reaktion von Versuchstieren auf vegetative Einwirkung auch aus den Versuchen von R. ALTSCHUL (1946) bekannt ist, der die Wirkung von ACH und Adrenalin auf Kaninchen und Meerschweinchen untersuchte. Der dabei auftretende Kreis-

laufschock (gelegentlich mit Lungenödem verbunden) ist beim Meerschweinchen nach ACH stärker, während das Kaninchen deutlicher auf Adrenalin reagiert.

Durch Tötung des Tieres in verschiedenen Stadien des Versuchs und folgender makroskopischer Inspektion der Lunge stellte G.H. SCHMITT fest, daß sich langsam fortschreitend eine fleckförmige Hyperämie der Lunge ausbildete, die zum Schluß das ganze Organ erfaßte. Emphysematöse Bezirke waren an den Rändern der Lungenlappen sichtbar. Dieser Hyperämie folgte gewöhnlich, aber nicht unbedingt, die Transsudation. Nach der Vagotomie war die Atmung verlangsamt und vertieft und ging später in schwere Atemnot über, mit krampfartiger Bewegung auch nichtrespiratorischer Muskelgruppen bei der Inspiration. Nach SCHMITT müssen die Veränderungen der Lunge als Folge der afferenten Denervation angesehen werden, da die Lähmung der efferenten Wirkung durch Atropin den Effekt weder induzierte noch verstärkte. Eine Überaktivität des Sympathikus wurde als Ursache ebenfalls ausgeschlossen, Sympathikolytika konnten das Ödem nicht verhindern. Eher scheint das Lungenödem bei Vagotomie auf einen verminderten Sympathikustonus zurückzuführen sein. Vorherige Reduzierung des Sympathikustonus durch hohe Dosen von Reserpin und Ganglienblockern führten zu Verkürzung der Überlebenszeit und starker Hyperämie nach Vagotomie, es trat jedoch kein Lungenödem mehr auf, was der Autor durch zu niedrigen Filtrationsdruck bei allgemeiner Hypotonie erklärt, die mit der Gabe der gefäßerweiternden Pharmaka verbunden war. Eine alleinige Verminderung des Sympathikustonus machte die gleichen Veränderungen wie die Vagotomie. Im Gegenexperiment wurde durch Isopropylarterenol die glatte Muskulatur (auch die der

Bronchioli und der Lungengefäße) relaxiert. Unter dieser Bedingung trat Lungenödem nach Vagotomie nur selten auf, die Lungen waren weitgehend normal und wiesen keine Hyperämie auf. SCHMITT faßt seine Ansicht dahingehend zusammen, daß die Vagotomie als afferente Denervation zum Verlust des normalen, auf die glatte Muskulatur der Lunge hemmend wirkenden Sympathikustonus führt, und dadurch bei einer Überaktivität derselben in Hyperämie und Lungenödem resultiert.

Auf andere Art werden die Erfahrungen von G.H. SCHMITT durch H.L. BORISON (1959) zum Teil bestätigt. Auch hier konnte durch Vagotomie beim Meerschweinchen häufig Lungenödem ausgelöst werden. Dezerebrierung verhinderte das Ödem nicht, jedoch war es danach weniger deutlich ausgebildet. Bei Ausschaltung der peripheren Wirkung des Sympathikus durch Abtrennung des Rückenmarks (in anderen Versuchen wurde der abgetrennte Teil auch entfernt) in Höhe des siebten Zervikalsegments trat sowohl mit als auch ohne Vagotomie ein fulminantes Lungenödem auf, das sich nicht von dem nach alleiniger Vagotomie unterschied. Eine Durchschneidung bei Th8 hatte diesen Effekt nicht. Weiter zeigt R. BORISON in seinen Versuchen, daß auch die isolierte Zerstörung der dorsalen Vaguskerne zu einem gleichartigen Ödem führt, wie die bilaterale Vagotomie im zervikalen Anteil.

In einer anderen Arbeit weist R.H. RECH (1962 b) auf die Möglichkeit eines humoralen Faktors bei der Entstehung des Vagotomie-Lungenödems hin. Im Parabioseversuch übt das nichtvagotomierte Tier auf das vagotomierte einen gewissen Schutz aus. Eine Kreuzung des Blutkreislaufs überträgt Lungenödem auf das nichtvagotomierte Tier. Die Entfernung des Hirnstammes kann das Lungenödem ver-

hindern. Der Autor nimmt an, daß die fragliche Substanz aus dem Stammhirn kommt und daß es sich dabei wahrscheinlich nicht um ein großes Protein handelt.

b) Vagotomie als zusätzlicher Eingriff bei Reizung des ZNS

Bei Hirndruck:

G.S. CAMPBELL (1949 a), der bei Meerschweinchen durch erhöhten intrakraniellen Druck Lungenödem auslöste, stellte fest, daß nach bilateraler, zervikaler Vagotomie vor der Druckerhöhung die pathologischen Lungenveränderungen und Ödem signifikant geringer waren. In anderen Versuchen (1949 b) waren Hunde das Versuchstier. Hier normalisierte Atropin durch Hemmung der Vagusefferenz die nach der Hirndruckerhöhung gestiegenen pulmonalen Gefäßdrücke, ließ die erniedrigte Herzfrequenz wieder ansteigen und konnte so Ödem verhindern. In den Hirndruckversuchen von W. HARRISON (1952) am Hund zeigten zusätzliche Vagotomie oder Atropingabe gleiche Ergebnisse. Die Bradykardie wurde beseitigt, die erhöhten Drucke im kleinen Kreislauf fielen ab.

Bei pharmakologischer und mechanischer ZNS-Reizung:
Das von A. JARISCH (1939) beim Kaninchen durch suboccipitale Injektion von Veratrin ausgelöste Lungenödem konnte durch Vagotomie oder Atropingabe nicht beeinflusst werden. Gleiche Ergebnisse hatte B. CASSEN (1956) nach Veratrininjektion und F.W. MAIRE (1956 a, b) nach gezielter Hirnläsion. Dagegen berichtet nur G.R. CAMERON (1949), daß Vagotomie und Atropingabe das Veratrin-Lungenödem verhindert, und E.M. MacKAY (1950) sah nach Vagotomie eine Minderung des posttraumatischen Lungenödems beim Meerschweinchen.

Auch in den von S.J. SARNOFF durchgeführten Experimenten (1952 b), bei denen Protoveratrin oder Fibringemische in die zisterna magna injiziert wurden, konnte bilaterale Vagotomie vor der medullären Stimulation den Druckanstieg im linken Vorhof nicht verhindern, Vagotomie danach verursachte dagegen einen etwas weiteren Anstieg. Auch W. BISCHOF (1956) verneint bei ähnlicher Versuchsanordnung den Einfluß der Vagotomie, hierbei handelte es sich jedoch nur um einseitige Durchschneidung des N. vagus.

Zusammenfassung

Im Überblick lassen sie die verschiedenen Versuchsergebnisse so vereinen, daß man sie auf verschiedene mögliche pathophysiologische Vorgänge zurückführt. Je nach den vorgegebenen Bedingungen kann eine Verminderung oder Erhöhung des Sympathikustonus, eine Unterbrechung der afferenten oder efferenten Wirkung des N. vagus Einfluß auf die Ödementwicklung in der Lunge haben. Bei der alleinigen Vagotomie (besonders beim Meerschweinchen) scheint die lokale Reaktion der Lunge im Vordergrund zu stehen, die nach Unterbrechung oder Minderung der vagalen, reflektorischen Beeinflussung der glatten Muskulatur des Organs durch den Sympathikus hervorgerufen wird. Eine weitere Möglichkeit für den lokalen Einfluß der Vagotomie ist die Erhöhung der Oberflächenspannung in den Alveolen. J.A. CLEMENTS (1962) fand, daß Vagotomie die Oberflächenaktivität senkt und so die Flüssigkeitsansammlung in der Alveole fördert. Erweitert werden diese Befunde von M. KLAUS (1962). Er sah, daß lamelläre Mitochondrien, die als Quelle der oberflächenaktiven Substanz gelten, nach Vagotomie verschwanden. - Bei anderen Versuchen überwiegt die Schutzfunktion der Vagotomie, indem die durch Hirndruck ausgelöste Bradykardie (die bei den Experimenten am Hund ein Hauptmoment zu sein scheint) vermieden wird. Bei

Reizung des Hirnstamms durch Veratrin und Fibringemische ist eine Überaktivität des Sympathikus die Folge, und seine Auswirkungen in der Körperperipherie mit passiver Beteiligung des kleinen Kreislaufs führt zum Lungenödem. Hier hat die Vagotomie entsprechend wenig Einfluß, da der Sympathikustonus von vornherein stark überwiegt.

2. Experimentelles Hirntrauma

Experimente über Zusammenhänge zwischen Hirntrauma und Lungenödem zählen wegen ihrer Nähe zu den Problemen der Klinik zu den frühesten Untersuchungen über die neurogenen Lungenveränderungen. C.E. BROWN-SEQUARD (1871) fand nach experimenteller Zerstörung an der Hirnbasis und besonders der Brücke bei verschiedenen Versuchstieren ausgedehnte Lungenblutungen und Lungenödem. Histologische Schnitte bestätigten das makroskopische Bild. Selten traten die Veränderungen nach Verletzungen des Rückenmarks und des verlängerten Marks auf. Aus vielen Experimenten, deren nähere Umstände nicht geschildert werden, zog er den Schluß, daß der zentrale Einfluß eher über den Sympathikus als den Vagus verläuft. Blutungen und auch emphysematische Erweiterungen von Lungenteilen traten innerhalb von Minuten auf.

Detaillierte Angaben liefert die Arbeit von E.M. MACKAY (1950). Er setzte Albinoratten ohne Narkose einem künstlichen Schädeltrauma aus. Der Tod trat unter klonisch-convulsiven Bewegungen nach wenigen Minuten ein, alle Tiere hatten ein Lungenödem. Die Entfernung der Nebenniere hatte keinen Einfluß. Pentobarbital-, Ather- und Chloralosenarkose verhinderten das Ödem.

In verschiedenem Maße taten dies auch Substanzen, die die adrenergische Übertragung blockierten.

In der Folgezeit wurde versucht, einen besonderen Wirkungsort des Hirntraumas zu finden: J.E. GAMBLE (1951) setzte bei der Ratte gezielte Hirnläsionen. Lagen diese in der Gegend des Chiasma opticum, so war Lungenödem die Folge des Eingriffs. F.W. MAIRE (1954, 1956 a, b) führte diese Untersuchung über das "präoptische Lungenödem" fort. Er registrierte bei den Versuchstieren nach der Operation eine motorische Überaktivität, die in der Stärke jedoch keinen Zusammenhang mit dem ebenfalls beobachteten Lungenödem hatte. In einer weiteren Untersuchung erklärte er die zentrale Ursache des Lungenödems als Entzügelungsphänomen. Das ödemerzeugende Zentrum scheint im rostralen Hypothalamus zu liegen. Die "präoptische Region" hemmt normalerweise dieses Zentrum. Zerstörung des ödemerzeugenden Zentrums oder seiner absteigenden Bahnen macht das Tier daher immun gegen die Verletzung der präoptischen Region. Der Autor betont, daß wegen der engen Nachbarschaft gröbere Verletzungen beide Zentren zerstören können und deshalb u. U. kein Lungenödem auslösen. Die motorische Überaktivität scheint nach der Ansicht von MAIRE ebenfalls ein Entzügelungsphänomen zu sein. Zervikale Durchtrennung des Rückenmarks verhindert das Lungenödem, ebenso die bilaterale Unterbrechung des N. splanchnicus. Die alleinige Entfernung der Nebenniere bleibt ohne Einfluß, wodurch bewiesen werden soll, daß ihre Denervierung an der Verhinderung des Lungenödems nicht wesentlich beteiligt ist. Der Autor kommt zu dem Schluß, daß die periphere Wirkung der vermehrten zentralen Impulse ihren Weg über den Sympathikus nehmen und über den N. splanchnicus durch Gefäßkontraktion zu einer

Verschiebung visceralen Venenblutes in den kleinen Kreislauf und zur Überfüllung desselben führen. - Auch W. BISCHOF konnte, wie weiter oben erwähnt, durch mechanische Beeinträchtigung des ZNS Lungenödem auslösen, doch bestätigt er nicht die Existenz eines lokalisierbaren Ödemzentrums.

3. Injektion mechanisch oder pharmakologisch reizender Stoffe in die zisterna magna

Nicht nur die allgemeine oder gezielte Traumatisierung des Gehirns kann zu einer erheblichen Erregungssteigerung führen, sondern auch die Injektion (ohne Druckerhöhung) von Pharmaka oder mechanisch wirksamen Lösungen in die zisterna magna. Es handelt sich dabei meist um Adrenalin oder Fibrinlösungen, wobei der erzielte Effekt der gleiche ist. Auch die intravenöse Injektion von Adrenalin scheint vorwiegend über die Reizung des ZNS zu wirken. Neben der gleichartigen Wirkung auf das ZNS sind auch die Befunde, die eine Aussage über den Ablauf des Lungenödems erlauben, denen beim posttraumatischen Lungenödem weitgehend vergleichbar.

A. LUISADA (1928) erzeugte durch i. v. Adrenalingabe bei Kaninchen Lungenödem und nahm dabei einen zentralen Faktor als notwendig an. Diesen Schluß zog er aus der Möglichkeit der Prophylaxe des Lungenödems durch zentrale Dämpfung mittels Morphinum, Luminal, Paraldehyd, Chloralhydrat und andere Pharmaka. Im Gegenversuch hatte er eine Verstärkung des Lungenödems durch Cardiazol und Narkotin gefunden. Als weitere Bestätigung führt er an, daß die Durchtrennung des oberen Halsmarks ebenfalls das Lungenödem verhindert. Periphere Vasokonstriktion, Blutdruckanstieg und Herzversagen nimmt er als Hauptursache an. Während bei LUISADA die Auswirkungen der zentralen Erregung in der Körperperipherie nur

vermutet werden und die Kreislaufvorgänge in der Lunge selbst nicht experimentell erfaßt sind, bietet die aufschlußreiche Arbeit von E. REINHARDT (1934) hier eine nähere Erklärung an. In direkter Beobachtung der Lunge durch ein Thoraxfenster stellte er nach gleicher i. v. Adrenalingabe zwei Verlaufsformen fest, nämlich eine akute und eine subakute Form. Bei der ersteren handelte es sich um Tiere, die im Gegensatz zur zweiten Gruppe ohne vorherige Narkose oder vor der Thoraxoperation Adrenalin bekommen hatten. Beim akuten Verlauf trat 10 - 30 sec nach der Adrenalininjektion ein inspiratorischer Atemkrampf mit kurzzeitigem Verschuß der Lungenkapillaren auf, danach war die Atmung beschleunigt und bis zu klonischen Krämpfen gesteigert. Starke peristatische Hyperämie mit Serum- und Erythrocytendiapedese, nachdem kurz vorher die Verengung der vorgeschalteten Arteriole nachgelassen hatte, war mikroskopisch zu verfolgen. Unter klonischen Krämpfen, Atemstillstand und Hervortreten von Schaum erfolgte nach kurzer Zeit der Tod. In der zweiten, subakuten Verlaufsform bei der die zentrale Beteiligung offensichtlich geringer war, zeigte sich zuerst eine schwache oder nur fleckenweise Hyperämie. Diese ging dann in starke peristatische Hyperämie über. Der Tod trat erst nach Stunden ein. Im histologischen Schnittpräparat war keine Exsudation zu finden. - Bei der örtlichen Anwendung von Adrenalin an der Pleura zeigte die Lunge zwar auch kapillare Hyperämie, jedoch kein Ödem oder Erythrocytendiapedese.

A. JARISCH (1939) ging zur suboccipitalen Injektion von Veratrin bei Kaninchen über, nachdem er feststellte, daß auf diese Weise ein fulminantes Lungenödem auszulösen war, während die gleiche Dosis i. v. gegeben, nicht zum Lungenödem führte und somit periphere Neoenwirkungen als primäre Ursache auszuschließen

waren. Darüberhinaus nahm der Autor an, daß der ausgeübte Reiz weitgehend unspezifisch war, da Aconitin oder Strophantin die gleiche Wirkung zeigten. Als Narkotikum wurde Chloralose in niedriger Dosierung verwendet, da andere Mittel die Entstehung des Lungenödems hemmten. Der Ablauf der Versuche zeigte das gleiche Bild wie bei den Voruntersuchungen. Zehn Sekunden nach der Injektion Krämpfe, nach zwei Minuten Rasseln über der Lunge, Tod nach wenigen Minuten. Das Herz war nicht überdehnt. Kreislaufmessungen während des Versuchs ergaben Anstieg des peripheren Blutdrucks und des Venendrucks.

G.R. CAMERON (1949) injizierte als Reizstoff ein fibrinbildendes Gemisch in die zisterna magna von Kaninchen und Ratten, der Hirndruck wird dabei nicht wirksam erhöht. Die Gerinnsel überkleideten filmartig den Hirnstamm und vierten Ventrikel. Außerhalb der Liquorräume war die Substanz inaktiv, ebenso, wenn vor der zisternalen Injektion Cocain gegeben wurde. Der überwiegende Teil (24 von 27) der Versuchstiere zeigte ein Lungenödem. Die Lungen wiesen fleckförmige Hyperämie und Hämorrhagien auf, die Ränder waren emphysematös. Der periphere Blutdruck und der Druck im rechten Vorhof waren erhöht.

S.J. SARNOFF (1952 a - d) übernahm die Methode von G.R. CAMERON und untersuchte die Auswirkungen der zentralen Erregung auf die Druckverhältnisse im großen und kleinen Kreislauf. Beim Kaninchen war bei offenem Thorax eine deutliche Vergrößerung des linken Herzohres zu sehen, und der Druck stieg während des Versuches von 10 auf 45 mmHg an. Gleichzeitig erhöhte sich der periphere Blutdruck von 100 auf

170 mmHg. Bei Hunden wurde auch Pulmonalarterien- und Pulmonalvenendruck gemessen, alle Drucke stiegen erheblich an. Besonders signifikant stieg der Druck im linken Vorhof, der periphere Widerstand stieg ebenfalls, der Aortendurchfluß nahm ab. Der Widerstand der Lungengefäße änderte sich weniger. Direkt nach dem Reiz trat Bradykardie auf, später war die Pulsfrequenz erhöht. Bei pharmakologischer Sympathikusblockade fielen alle Drucke schnell auf ihre Normalwerte ab und das HMV stieg wieder an. Unterbrechung der direkten Sympathikusimpulse zur Lunge durch bilaterale, thorakale Sympathikusresektion oder auch totale Denervierung der Lunge verhinderten dagegen den pulmonalen Blutdruckanstieg nicht, die Werte waren jedoch nicht ganz so hoch.

In der Diskussion der Ergebnisse führt SARNOFF das Lungenödem allein auf den erhöhten Pulmonalvenendruck zurück, der nach seiner Meinung durch Blutverschiebung aus der Peripherie zustande kommt. Die periphere Kontraktion wird als Folge der Stimulation kardiovaskulärer Zentren erklärt, es wird daher von SARNOFF der Begriff "neurohämodynamisches Lungenödem" vorgeschlagen.

Die erhöhte Herzbelastung als Mitursache des neurogenen Lungenödems findet besondere Beachtung in der Arbeit von R. PAINE (1952 b). Er äußert sich kritisch zu dem Begriff "neurogenes Lungenödem" und sieht in der zentralen Erregungssteigerung und deren peripherer Auswirkung nur die Auslösung einer Herzinsuffizienz, die dann die eigentliche Ursache des Lungenödems sei. Die Versuchsergebnisse, auf die er seine Ansicht stützt, zeigen, daß nach alleinigem ZNS-Reiz (durch Adrenalin-

injektion oder zerebrale Likoembolisierung) die Drucke im linken Vorhof selten hoch genug sind, um Lungenödem auszulösen. Wenn das Herz nach Resektion der Aortenklappe vorgeschädigt war, so war die Druckerhöhung im linken Vorhof nach ZNS-Reiz bedeutend größer, ausgeprägte Linksdilatation war zu beobachten, und es trat regelmäßig Lungenödem auf. Ein Aderlaß aus der Pulmonalvene konnte in diesen Fällen das Lungenödem verhindern.

B. CASSEN (1954 a, b) betont die Ähnlichkeit des i. v.-Adrenalin-Lungenödems mit dem Lungenödem nach Hirntrauma. Bei beiden Arten tritt das Ödem sehr schnell auf. Mittels Farbstoffinjektion stellte er fest, daß beim Adrenalin-Lungenödem der Ratte die Ödemflüssigkeit aus dem Blut stammt und sich die Hauptmenge des Ödems in der dritten bis vierten Minute entwickelte. Das Ödem nach Hirntrauma bildete sich eher noch schneller aus. Als Grund für die Verzögerung beim Adrenalin-Ödem wird die Bluthirnschranke für gelöste Stoffe angenommen. Dafür spricht auch der schnellere Verlauf nach subduraler Injektion und die Tatsache, daß bei der Katze nicht durch intravenöse, wohl aber durch direkte Adrenalininjektion in den Hypothalamus Lungenödem erzeugt werden kann. Bei der Katze soll die Bluthirnschranke für Adrenalin weniger durchlässig sein. Die Annahme, daß das Adrenalin-Ödem durch Vermittlung des ZNS und des Sympathikus entsteht, wird auch durch B. CASSEN (1956) bestätigt. Bei gleicher Adrenalindosis entsteht nach zervikaler Rückenmarksdurchtrennung kein Ödem mehr.

Die von S.J. SARNOFF (1952) geäußerte Vermutung, daß der Druckerhöhung im Lungenkreislauf eine Volumenverschiebung aus der Peripherie zugrunde liegt, wurde von

C. ARAVANIS (1957) auch mit einer anderen Versuchsanordnung bewiesen. Er schaltete die Peripherie nicht pharmakologisch, sondern durch mechanische Abtrennung des Körperkreislaufs aus. Das sonst bei intrazisternaler Veratrininjektion auftretende Lungenödem konnte so verhindert werden. Zwar stieg auch hierbei der Pulmonalarteriendruck an, jedoch nicht der Lungenblutgehalt.

W. BISCHOF (1965) erklärt ähnlich wie SARNOFF das neurogene Lungenödem als Folge eines generalisierten Schockzustandes, wobei zentrale Stimulation Blutverschiebung in die Lunge auslöse. Er weist besonders auf damit verbundene Blutungen im Magendarmbereich hin, bei denen nach seiner Meinung der gleiche pathogenetische Mechanismus vorliegt wie bei den Lungenveränderungen. Nach verschiedenartiger Reizung und Traumatisierung des ZNS, waren bei den Versuchstieren in 80% pathologische Lungenbefunde zu erheben. Die Veränderungen reichten von der Hyperämie bis zur vollendeten Ödembildung. Magendarmblutungen waren seltener (33%), in jedem dieser Fälle war Lungenödem vorhanden. Prästase, Stase und lokale Hypoxydase im Gefolge der allgemeinen peripheren Vasokonstriktion, vielleicht auch gefördert durch die Freisetzung von Gewebsthrombokinase, die sich auf die Erythrocytenaggregation auswirkt, werden als Ursache angenommen. Einen Rückhalt für die Theorie, daß das neurogene Lungenödem hauptsächlich durch einen hämodynamischen Mechanismus zu erklären ist, bietet die Arbeit von R.M. EATON (1950). Er berichtet, daß nach akutem peripherem Blutverlust bei Hunden Lungenödem, fleckförmige Hyperämie und Hämorrhagien in der Lunge auftraten. 45 Minuten nach dem experimentellen Blutverlust, der 25% des Gesamtblutvolumens betrug, stieg der Druck in der Pulmonalarterie und blieb längere Zeit erhöht,

während der durch den Blutungsschock erniedrigte periphere Blutdruck nicht wieder anstieg. Die Stärke des Ödems zeigte einen Gipfel in den ersten 20 min, nach 45 Minuten fiel der Lungenfeuchtigkeitsgehalt unter die normalen Werte ab. 1,5 Stunden nach Blutverlust stieg der Feuchtigkeitsgehalt wieder über normale Werte an. Es dauerte vier Stunden, bis diese Erhöhung wieder ausgeglichen war. Sichtbare fleckförmige Veränderungen der Lunge hielten fünf Tage an. Histologisch ließen sie sich als Hyperämie, Ödem, gelegentlich als Hämorrhagie und kompensatorisches Emphysem identifizieren. Als Ursache für den ersten Ödemgipfel wird erhöhter Kapillardruck bei Blutstase, verstärkt durch gesenkten Gewebsdruck während der vertieften Atmung verantwortlich gemacht. Der zweite Gipfel wird als Folge der Anoxieschädigung angesehen. - Elektrokolloidale Vorgänge nach Hämorrhagie, die zu Druckerhöhung im Lungenkreislauf führen können, beschreibt M.B. VISSCHER (1952) und vergleicht die Erythrocytenagglutination während der kapillaren Stase mit der Wirkung experimenteller Mikroembolisierung durch Glasperlen.

Zusammenfassung

Trotz mancher Unterschiede läßt sich aus den Ergebnissen der verschiedenen Untersuchungen ablesen, daß das neurogene Lungenödem nach künstlichem Trauma, Adrenalininjektion oder intrazisternaler Fibrininjektion über eine zentrale Erregungssteigerung zu einer Kreislaufreaktion führt, die zuletzt eine Steigerung der pulmonalen Gefäßdrucke zur Folge hat und über diesen Weg Ödem auslöst. Das Hauptmoment scheint in der Kreislaufperipherie zu liegen. Die Gefäßkontraktion soll zu einer Volumenverschiebung und Überladung des kleinen Kreislaufs

führen. Wie weit die durch den erhöhten Widerstand erlahmende Herzkraft an der pulmonalen Druckerhöhung beteiligt ist, läßt sich aus der Literaturübersicht nicht sicher ablesen. Eine aktive Beteiligung der glatten Muskulatur von Lungengefäßen und Bronchioli an dem durch zentrale Impulse ausgelösten Geschehen wird zum Teil abgelehnt, doch läßt sie sich nicht sicher ausschließen.

4. Erhöhter intrakranieller Druck

a) Hirndruck beim Menschen, Experiment und Klinik

Die im Experiment gewonnenen Erkenntnisse über die Wirkung des erhöhten Hirndruckes lassen sich nicht direkt mit den in der Klinik beobachteten Erscheinungen vergleichen. Dauer, Höhe und Richtung des ausgeübten Druckes im Experiment unterscheiden sich meist von den Veränderungen, die unter pathologischen Umständen beim Menschen auftreten.

In einer Reihe von Arbeiten untersuchte R. MEYERS (1942, zitiert) die Höhe des intrakraniellen Druckes bei gesunden und kranken Menschen. Er fand, daß der Hirndruck bei neurochirurgischen Erkrankungen fast nie über 60 - 70 mmHg lag. Aus Versuchen an 10 trepanierten Patienten, bei denen er künstlich den Hirndruck erhöhte, kam er zu dem Schluß, daß der Druck selber nicht die Ursache für die schwerwiegende Störung der zentralen Regulation sein könnte, da entsprechende Veränderungen im Experiment nicht aufgetreten waren. Daher sei auch die Höhe des cerebrospinalen Druckes kein zuverlässiges Kriterium für den klinischen Verlauf, und Blutdruck, Puls und Komastadium kein zuverlässiges Zeichen für Höhe und Richtung des Druckes. Weitere Experimente an

Menschen, bei denen der Druck nicht über eine Trepanationsöffnung, sondern intraventrikulär erhöht wurde, erbrachten vergleichbare Ergebnisse.

Eine Bestätigung fanden diese Feststellungen in der Arbeit von J.P. EVANS (1951). Auch hier wurden an Menschen der Hirndruck über den Subarachnoidalraum oder die Seitenventrikel mittels einer Kochsalzinfusion erhöht. Bei Drucken, die den arteriellen Blutdruck nicht erreichten, aber nur wenig darunter lagen, waren keine Veränderungen des peripheren Blutdrucks, der Atmung, des Venendrucks oder des EKG festzustellen. Erst bei weiterer Steigerung des Hirndrucks trat Apnoe auf, der Blutdruck stieg an, und die Pulsfrequenz sank. Steigender Blutdruck verursachte eine weitere Steigerung des Hirndrucks. (Die Bradykardie war von der Erhöhung des Blutdrucks nicht abhängig). Als Ursache wird die reflektorische Dilatation der zerebralen Arteriolen angenommen, d. h. durch diesen Anpassungsreflex der Hirngefäße, nicht durch den erhöhten Blutdruck per se soll die Hirndurchblutung bei erhöhtem intrakraniellen Druck unbeeinflusst bleiben oder sogar erhöht werden (und damit auch den Hirndruck selbst etwas weiter erhöhen).

Auch H.W. RYDER (1953) konnte experimentell zeigen, daß stark erhöhter Hirndruck, der weit über dem in der Klinik gemessenen liegt, jedoch niedriger ist als der arterielle Druck, beim Menschen keinerlei Symptome macht. Erst bei Erreichen des mittleren Blutdrucks war die Atmung vertieft und beschleunigt, und der Druck in der V. iugularis stieg an. Der Zusammenhang von Hirndruck, zerebralen Gefäßreflexen und Hirndurchblutung beim Menschen, der von EVANS (1951) angedeutet

wird, wurde auch in Hinsicht auf die hirndrucksteigernde Wirkung von CO_2 untersucht. W. NOELL (1948) konnte durch direkte Messung am Hund nachweisen, daß nach Hirndruckerhöhung die Hirndurchblutung nur kurze Zeit stärker absinkt und nach Absetzen des Hirndrucks eine starke reaktive Hyperämie auftritt. Bei CO_2 -Atmung stieg die Hirndurchblutung stark an. Die Ansicht von W. NOELL, daß durch Dilatation der Hirngefäße besonders bei CO_2 -Atmung der Durchblutungsabfall durch erhöhten intrakraniellen Druck auch ohne größere Blutdruckveränderung ausgeglichen werden kann, scheint auch beim Menschen zutreffend zu sein. Bei der experimentellen klinischen Anwendung konnte H.W. RYDER (1952) bestätigen, daß unabhängig von der Reaktion des Blutdrucks durch gefäßerweiternde Substanzen der Hirndruck gesteigert wurde, während gefäßverengende Mittel den gegenteiligen Effekt hatten. Daher nimmt H.W. RYDER an, daß nicht die blutdrucksteigernde Wirkung des CO_2 , sondern die erhöhte Hirndurchblutung für die Hirndrucksteigerung verantwortlich ist. Als Ergänzung und weiterer Hinweis auf die oben erwähnten geringen Auswirkungen experimenteller Hirndruckerhöhung beim Menschen lassen sich die Beobachtungen bei Emphysemkranken aufführen. E.K. WESTLAKE (1954) schreibt die erhebliche Hirndrucksteigerung in diesen Fällen dem vasodilatatorischen Effekt der Anoxie und Hyperkapnie zu und sieht die zentralen Störungen als Folge der Hyperkapnie und Acidose an. Eine mechanische Wirkung des Hirndrucks schließt der Autor aus, da keine Minderdurchblutung des Gehirns auftrate.

Auch Messungen, die von M. BACCHUS (1958) veröffentlicht wurden, zeigen, daß bei primärer Diffusionsstörung der Lunge der Hirndruck bis auf $500 \text{ mmH}_2\text{O}$ ansteigt und dabei trotzdem die Hirndurchblutung erhöht ist.

Die Toleranz des Menschen gegenüber experimentell erhöhtem Hirndruck, die im Widerspruch zur Erfahrung der Klinik steht, könnte ihre Erklärung in der kurzen Dauer des Experiments finden. Aus den Versuchsergebnissen geht nicht hervor, wie lange eine kompensatorische, reflektorische Mehrdurchblutung aufrechterhalten werden kann. Die Hirndruckerhöhung in ihrer weiteren Auswirkung könnte in Form einer ergotropen Reaktion im Prinzip den experimentellen Ergebnissen im Tierversuch dennoch gleichen. Die Kreislaufmessungen von I. COMINOS (1949) zeigen, daß am ersten Tag nach Hirnoperationen eine starke Abnahme des Schlagvolumens und eine Erhöhung des peripheren Widerstandes zu beobachten ist. F. LOEW (1949) nimmt als Ursache vegetativer Störungen nach Hirnverletzungen und Hirnoperationen primäre Hirndurchblutungsstörung an, die auch noch nach Jahren bei Belastung manifest werden könne. R.A. FROWEIN (1950, 1960) mißt der Hypoxydase in diesem Zusammenhang besondere Bedeutung bei, da diese im Höhenversuch gleiche Symptome wie der klinisch beobachtete Hirndruck mache. - Meist ist auch der klinisch beobachtete Hirndruck ein lokaler, gerichteter Druck, wodurch schon bei geringerer Druckhöhe lebenswichtige Zentren durch Verschiebung und Torsion in Mitleidenschaft gezogen werden können, als dies bei gleichmäßig ausgeübten Druck in den erwähnten Experimenten am Menschen der Fall ist (dazu Tierexperimente von R.K. THOMPSON, 1959).

b) Hirndruckerhöhung im Tierversuch

Die meisten Hirndruckexperimente beschäftigen sich mit der Auswirkung auf den peripheren Blutdruck, die Herzaktion und Atmung, da in diesen Bereichen die auffälligsten Veränderungen anzutreffen sind, die auch Ähnlichkeit mit den in der Klinik beobachteten Symptomen

besitzen. Im Vordergrund steht die Aufklärung des pathophysiologischen Mechanismus der peripheren Blutdrucksteigerung, während die Zusammenhänge mit dem kleinen Kreislauf und dem Lungenödem erst in jüngerer Zeit näher untersucht wurden. Im allgemeinen wurde der Hirndruck im Vergleich zu dem Geschehen bei Erkrankungen des Menschen sehr schnell und stark erhöht, um die typischen Symptome zu erzielen, wie sie auch von der Klinik her bekannt sind. Danach wird der Druck nur relativ kurze Zeit gehalten, begrenzt durch die Kapazität der Registriergeräte oder den frühen Todeseintritt des Versuchstieres bei maximaler Belastung. Der Tatsache, daß diese Bedingungen denen der Klinik nur wenig gleichen, wurde nur selten Beachtung geschenkt. Da jedoch die gewonnenen Erkenntnisse über die Veränderungen im großen Kreislauf eine Grundlage zum Verständnis der pathophysiologischen Mechanismen beim Hirndruck-Lungenödem bilden und Parallelen zu anderen Arten neurogen ausgelösten Lungenödems bestehen, sei näher auf die typischen Veränderungen beim experimentell erhöhten Hirndruck eingegangen.

b₁ Durch Hirndruck zentral ausgelöste Blutdrucksteigerung

B. NAUNYN und J. SCHREIBER (1881) berichten über Versuche mit Hunden. Es wird die Blutdruckreaktion genauer als in späteren Arbeiten beschrieben, so daß eine etwas ausführlichere Erwähnung der Ergebnisse angebracht erscheint:

Bei plötzlicher, kurzdauernder Kompression auf 100 - 120 mmHg trat nach 10 - 40 sec Bradykardie verbunden mit steiler Pulswelle hoher Amplitude auf. Trotz erhöhter Systole sank der Mitteldruck mit Verlangsamung der Pulsfrequenz. Der Eintritt der genannten Hirndruck-

symptome war von der Relation der Hirndruck-Blutdruckhöhe abhängig. Ein Effekt trat nur ein, wenn der Hirndruck über dem in der Carotis gemessenen Blutdruck lag. - Die Atmung war bei plötzlicher Kompression nach kurzzeitiger Steigerung verlangsamt oder setzte ganz aus. Wurde der Druck allmählich in Schritten von 10 mmHg alle 30 sec gesteigert, so war der Effekt gleich, teilweise auch geringer oder stärker. Er trat schneller ein, wenn der Druck vorher längere Zeit in der Nähe der wirksamen Höhe verharrte. Schnelle Normalisierung des Pulses trat nach Senkung des Druckes auf ein niedrigeres Niveau ein (etwa 90 mmHg nach 140 mmHg). Die Nachwirkung war jedoch gegenüber einer völligen Aufhebung des Druckes verlängert. Als Anfangsdruck war die Höhe des gesenkten Niveaus unwirksam. Länger anhaltende, starke Kompression führte zu tödlicher Bradykardie und Atemstillstand. Bei künstlicher Beatmung wurden noch sehr hohe Drucke toleriert (über 300 mmHg), die Atmung kann aber auch von selbst wieder in Gang kommen.

In einer vielzitierten Arbeit gibt H. CUSHING (1901) eine Beschreibung der Hirndruck-Blutdruck-Relation im Verlauf des Versuchs:

Bis zum Erreichen des diastolischen Blutdrucks waren beim Hund keine Veränderungen zu registrieren. Wird jedoch der Hirndruck über die Höhe des systolischen Blutdrucks gesteigert, tritt vertiefte, spastische Atmung auf, die Pulsfrequenz ist stark verlangsamt, es erfolgt Entleerung von Blase und Rektum. Der Vagus einfluß läßt dann nach, bei langsamer Druckerhöhung kann er überhaupt fehlen. Im Gegensatz zu NAUNYN verzeichnete CUSHING immer einen Anstieg des Blutdrucks. Dieses Verhalten wird von ihm in einem Gesetz formuliert: "Der Anstieg des intrakraniellen Druckes führt

einen Anstieg des Blutdruckes herbei, dieser tendiert dazu, sich auf eine Höhe einzustellen, die diastolisch leicht über der des Druckes liegt, der auf die Medulla ausgeübt wird". Es handelt sich also offenbar um einen Regelmechanismus, zumindest ist ein solcher an der Niveauänderung beteiligt. In der Literatur wird der Vorgang allgemein als "Cushingreflex" bezeichnet. Ob der Hirndruck selber oder eine dadurch bewirkte zerebrale Anämie der Reiz für die Blutdruckerhöhung ist, wird in vielen Arbeiten diskutiert. CUSHING selbst hielt die Ischämie für die Ursache, da er durch ein im Schädel eingesetztes Glasfenster bei Druckänderung ein Abblassen der Gefäße an der Konvexität beobachtete, das bei gleichbleibendem Hirndruck nur kurze Zeit andauerte, dann füllten sich die Gefäße wieder auf.

Um einen Aufschluß über die wechselnde Hirndurchblutung zu erhalten, wählte F. HARTMANN (1936) eine Versuchsanordnung, die es ihm gestattete, am künstlich durchströmten Gehirn die Wirkung des Hirndrucks unabhängig von der dadurch ausgelösten Kreislaufwirkung zu untersuchen. Das von einem Spendertier kommende Blut für die abgetrennte Versorgung des Hirnkreislaufs beim Versuchstier war somit unabhängig von der Atmung des Hirndrucktieres normal mit Sauerstoff angereichert und der Blutdruck blieb konstant. Die Zuführung erlaubt einfache Messung der zerebralen Durchströmung des Hirndrucktieres. - Dabei stellte sich heraus, daß nach plötzlicher Hirndruckerhöhung auf 100 mmHg die Durchströmung gleich bleibt. Der Blutdruck stieg weit über Hirndruckniveau an, konnte sich aber wegen der besonderen Versuchsanordnung nicht auf die Hirndurchblutung auswirken. Nach 8 Minuten fiel die Hirndurchblutung auf 50% ab, nahm aber in den folgenden 4 Minuten wieder stark zu, während der Blutdruck abfiel. Während des ganzen Versuchs blieb der Hirndruck gleich, und es wurde daher angenommen, daß die Hirndurchblutung

nur durch den zerebralen Gefäßtonus und nicht mechanisch durch die Höhe des Hirndrucks beeinflusst wurde. Auch in anderen Versuchen zeigte sich nach anfänglicher Erhöhung Blutdruckabfall am Ende des Versuchs trotz der Zunahme der Hirndurchblutung bei konstantem Durchströmungsdruck. Es wird daraus eine finale Lähmung der medullären Funktion vermutet, die nicht auf Ischämie beruhe. Die reflektorische Natur der wechselnden Hirndurchblutung wird auch daraus ersichtlich, daß sofort die Hirndurchblutung abnimmt, wenn allein auf die Medulla, ohne Beeinflussung des Schädelinnendruckes, ein schwacher Druck ausgeübt wird. Die Ergebnisse scheinen anzudeuten, daß nur der Druck und nicht eine zerebrale Ischämie durch mechanische Hirndruckwirkung der Reiz für die Blutdruckerhöhung ist. Aus der angegebenen Gesamtdurchblutung ist aber nichts über die Durchblutung einzelner Areale ausgesagt. Der Autor weist auf die Möglichkeit der Reizung meningealer Rezeptoren hin. Durch Abklemmung der A. meningea media ließ sich die Hirndurchblutung um 100% steigern. Dieses Gefäß könnte durch mechanische Hirndruckwirkung eher verschlossen werden als andere Gefäßgebiete. Nach der Meinung von HARTMANN besteht also die Möglichkeit einer Kombination von Druckreiz per se auf die Medulla und dem Reiz meningealer Rezeptorenfelder durch Ischämie. Die Bedeutung längerer Dauer des Hirndrucks wird nur aus den Versuchen von R. MEYERS (1942) deutlich. Wurde ein Hund 4 Minuten lang einem Hirndruck von 40 - 60 mmHg ausgesetzt, ein Wert, der bei Erkrankung des Menschen selten überschritten wird, so zeigte sich praktisch keinerlei Wirkung. Wurde der Druck jedoch vier Stunden aufrechterhalten, so war in der ersten Stunde ein langsames Ansteigen des diastolischen Blutdrucks zu beobachten. In der zweiten

bis vierten Stunde ging die Pulsfrequenz deutlich zurück, als in dieser Zeit der Mitteldruck (RR 200/100) erheblich anstieg. Die Atmung war von 44 auf 70/min beschleunigt. Als der Tod nach vier Stunden zwanzig Minuten eintrat, betrug der Blutdruck 220/70 mmHg.

Die Arbeit von F.M. FORSTER (1943) behandelt wieder den Mechanismus des CUSHING-Reflexes. Er stellte fest, daß die Blutdruckreaktion auf Hirndruck von der Integrität der Medulla abhängig ist, während Dezerebrierung mittels Durchtrennung des Hirnstamms oberhalb des Tentoriums die Druckantwort eher verstärkt und verlängert. Er zieht daraus die Folgerung, daß Anämie der Hirnrinde und des Hypothalamus bei der Blutdrucksteigerung keine Rolle spielen kann.

Die Folgen der Anoxie, der die Hauptwirkung bei Mangel-durchblutung des Gehirns zugeschrieben wird, (R.A.FROWLIN, 1950, 1960) untersucht unabhängig von der Ischämie S. RODBARD (1952) durch Stickstoff-Beatmung, konnte dadurch aber keine mit der Hirndruckwirkung vergleichbare Blutdrucksteigerung erreichen. Er lehnt die Existenz eines Hypoxie-Reflexes ab und postuliert einen hypothetischen Baroreceptor, der auf die Differenz zwischen Hirndruck und Blutdruck anspricht. Eine Stütze dafür liefert ihm die Beobachtung, daß negativer Hirndruck von starkem Blutdruckabfall gefolgt ist. In einer anderen Arbeit (1955) führt er als weiteres Argument an, daß der Zeitraum von einer Sekunde bis zum Beginn des Blutdruckabfalls nach Aufhebung eines erhöhten Hirndrucks zu kurz sei, um eine Ischämie auszugleichen. S. RODBARD nähert sich damit der Anschauung von F. HARTMANN (1936) über die Rolle der Meningea media-Durchblutung, die in Verbindung mit den sensiblen Eigen-

schaften der Hirnhaut einen solchen Druckreceptor darstellen könnte.

Eine neue Erklärung für die Art der Hirndruckwirkung beim CUSHING-Reflex brachte die Arbeit von R.K. THOMPSON (1959). Auch er bestätigt, daß bei gleichmäßiger Ausübung des Druckes über die Seitenventrikel und den Subduralraum, die die übliche Methode der Hirndruckexperimente darstellt, ein Effekt erst bei Überschreiten des systolischen Blutdrucks des Versuchstieres erreicht wird. Besteht jedoch ein Druckunterschied zwischen dem Raum über und unterhalb des Tentoriums, dann sind kardiorespiratorische Veränderungen schon bei viel niedrigeren Drucken ($1/3 - 2/3$ der Blutdruckhöhe) zu erreichen. THOMPSON fand die Ursache für diese Verhalten in einer akuten axialen Distorsion des Hirnstammes. Er konnte beweisen, daß schon Torsion allein, ohne Druckerhöhung, vegetative Veränderungen wie beim Hirndruck herbeiführten. Der lokale Gewebsdruck im Hirnstamm wird jedoch auch unter den von THOMPSON angegebenen Bedingungen aus mechanischen Gründen erhöht sein. Die Bedeutung der Arbeit von THOMPSON liegt darin, daß sie auf einen weiteren Faktor hinweist, der neben der unterschiedlichen Druckdauer die Unterschiede zwischen Experiment und Klinik bedingt: Bei Hirntumoren und Hirntraumen ist der Hirndruck in der Regel nicht so gleichmäßig auf die Liquorräume verteilt, akute Verschiebung und Distorsion ist viel häufiger als im üblichen Hirndruckexperiment.

J.B. JENNET (1960) konnte die Ergebnisse von THOMPSON bestätigen. Die Druckempfindlichkeit des Hirnstammes wird auch aus den Untersuchungen von W. BAUST (1962) ersichtlich. Er konnte im mesencephalen und hinteren Anteil des Hypothalamus ein Areal nachweisen, dessen Reizung durch erhöhten lokalen oder Blutdruck zu einer

im EEG sichtbaren Veränderung der Hirntätigkeit im Sinne einer Weckreaktion führt. Er rechnet das Gebiet dem aufsteigenden, reticulären Bahnungssystem zu.

b₂ Nervale Übermittlung des Reizes zur Blutdrucksteigerung

Der Weg, über den eine Blutdrucksteigerung nach Hirndruckerhöhung zustande kommt, scheint der gleiche zu sein wie bei experimenteller Reizung des ZNS durch Adrenalin und andere Stoffe oder durch künstliche Hirnläsionen. Zentral ausgelöste Steigerung des Sympathikustonus und so periphere Kontraktion mit Blutvolumenverschiebung scheinen auch für den Hirndruckversuch charakteristisch zu sein. Schon in der Arbeit von H. CUSHING (1901) finden sich interessante Nebenfunde. Was die Blutdruckveränderung betrifft, mißt er der zentrogenen Beeinflussung der Blutgefäße des Bauchraumes besondere Bedeutung bei. In direkter Beobachtung sah er, daß sich die Gefäße des Darmes während des Hirndruckes kontrahierten, und beim finalen Blutdruckabfall weit wurden, obwohl der Hirndruck in gleicher Höhe aufrechterhalten wurde. Er schreibt daher den Blutdruckabfall der Erschöpfung medullärer Zentren zu und nicht einer Herzinsuffizienz. Die Nervenimpulse laufen nach seiner Meinung über den N. Vagus und das Rückenmark. Die Durchtrennung des Rückenmarks verhinerte den Anstieg des Blutdrucks (ebenso wie eine Cocaininjektion durch die Atlanto-Occipital-Membran). Bradykardie und andere Vaguseffekte ließen sich durch Vagotomie verhindern. Nach Kombination von Vagotomie und Cordotomie trat keine Hirndruckreaktion mehr auf.

Eine zusätzliche humorale Komponente des zentrogenen Einflusses auf die Peripherie nimmt S. RODAARD (1952-1955)

an. Die Pause zwischen Hirndruckbeginn und Blutdruckanstieg betrug in seinen Versuchen meist fünf Sekunden, bei Unterkühlung 25 sec. Diese Zeitspannen entsprachen der Kreislaufzeit. Die Versuchstiere waren dabei Rücken (1952, 1954). Bei Hunden (1955) stieg 1 sec nach Hirndruckbeginn der Blutdruck scharf an, hierin sieht er eine direkte, neurogende Stimulation der Arteriolen über einen Mechanorezeptorenreflex. Nach 12 sec entsprechend der Kreislaufzeit erfolgte eine stufenförmige zweite Phase des Druckanstiegs, verursacht durch die Sekretion noradrenalinähnlicher Stoffe im Gehirn zu Beginn der Kompression. Nach Unterbindung der großen Venen leitete er das gesamte Venenblut über Meßgeräte und ein Reservoir zum Herzen zurück. Er konnte so feststellen, daß innerhalb weniger Sekunden 10% des Blutes von der Peripherie mobilisiert, und zum effektiv zirkulierenden Blutvolumen dazukamen. Gelegentlich beobachtete Tachykardie, die die primäre Bradykardie ablöste, war von dem erhöhten venösen Rückstrom (der durch das Reservoir variiert werden konnte) unabhängig. Die Tachykardie sieht ROBBARD als die dritte Komponente der kardiovaskulären Antwort auf akuten Hirndruck an. Es gibt jedoch nur wenige Autoren, die neben der nervalen eine kardiale oder humorale Komponente gelten lassen.

V.H. CICARDO (1955) führte, ebenfalls an Hunden, die Untersuchungen fort. Auch er nimmt neben der Erregung des Sympathikus eine Freisetzung von Pressorsubstanzen durch das Gehirn an, da die zervikale Durchschneidung des Rückenmarks den Blutdruckanstieg nicht ganz unterdrückte. Sympathikolytika verhinderten dagegen eine Reaktion vollständig.

F.K. BROWN (1956) kam zu etwas anderen Vorstellungen. Er sieht in dem Mechanismus allein einen zentrogen erhöhten Sympathikustonus mit Anstieg des peripheren Gefäßwiderstandes. Blutdruckanstieg war nur mit erhöhtem Gefäßwiderstand, nicht mit veränderter Herzaktion verbunden, pharmakologische Blockierung des Sympathikus verhinderte die Reaktion. Er schließt daher, im Gegensatz zu S. RODBARD eine kardiale Beteiligung am Blutdruckanstieg aus. BROWN bezweifelt auch die Existenz einer humoralen Komponente, da bei verzögerter Blutzufuhr zu den unteren Extremitäten die Gefäßreaktion die gleiche war.

Genauere Untersuchungen über die mit den Veränderungen im großen Kreislauf parallel gehenden Einflüsse auf den Lungenkreislauf finden sich in den Arbeiten, die sich in erster Linie mit der Erzeugung von Lungenödem durch Hirndruck beschäftigen.

Zusammenfassung

Die verschiedenen Versuchsergebnisse lassen sich dahingehend zusammenfassen, daß bei plötzlicher Steigerung des Hirndrucks über die vorher bestehende Blutdruckhöhe hinaus der Blutdruck durch periphere Gefäßkontraktion schnell ansteigt. Der Blutdruck stellt sich so auf eine Höhe ein, die etwas über dem Hirndruck liegt, gelegentlich aber auch wesentlich darüber. Durch Nachlassen des Gefäßtonus kann der Blutdruck nach gewisser Zeit wieder auffallen. Die Ursache dafür wird als Erschöpfung der medullären Funktion umschrieben, Herzversagen ist weniger wahrscheinlich. Die Änderungen des peripheren Gefäßtonus, die auch eine Blutvolumenverschiebung zur Folge haben, sind die Auswirkung von Sympathikusimpulsen, die zum Teil durch eine Vagusreizung modifiziert werden.

Welches der eigentliche zentrale Reiz ist, wird unterschiedlich beantwortet. Es wird diskutiert, daß der Hirndruck als Schmerzreiz wirkt, pressosensible Zonen stimuliert, zu zerebraler Durchblutungsstörung führt oder den Hirnstamm torquiert. Eine zuverlässige Antwort auf die Frage, wie es zum zentrogen erhöhten Sympathikustonus und der Blutdrucksteigerung kommt, läßt sich demnach nicht geben. Die Art in der die Blutdrucksteigerung erfolgt, läßt sich theoretisch in zwei Komponenten gliedern: Einmal der Reiz zur Steigerung allein und zum anderen die Tendenz, den Anstieg so zu begrenzen, daß ein bestimmter, meist geringer Abstand zum Hirndruck-Niveau eingehalten wird. Der Mechanismus dieser Rückführung und Anpassung ist nicht sicher geklärt. Nachlassen des Reizes meningealer, auf Ischämie reagierender Rezeptoren bei Wiederdurchblutung oder ein ähnlicher Vorgang bei der wechselnden Durchblutung der Hirnrinde werden in Erwägung gezogen. Dem steht die Erfahrung gegenüber, daß die Gesamtdurchblutung des Gehirns bei Hirndruck in unveränderter Höhe erhalten sein kann oder in ihrer Veränderung keinen Zusammenhang mit den Reizeffekten erkennen läßt.

b₃ Periodische Atmung und Blutdruckwellen im
Tierversuch und beim Menschen

Veränderungen des zentralen Erregungsniveaus und dadurch der Regelcharakteristik sind für Untersuchung des Hirndruck-Lungenödems von großem Interesse. Im Experiment sind Beobachtung und Analyse rhythmischer Phänomene gut möglich, und es erscheint von Nutzen, näher darauf einzugehen, da sich hier Einflüsse widerspiegeln, die letztlich für das Auftreten von Lungenödem entscheidend sind.

Nach H. CUSHING (1901) gehören Atemstörungen zu den klassischen Hirndruckzeichen, und dies wurde auch von allen anderen Autoren bestätigt. Es handelt sich meist um beschleunigte, vertiefte oder spastische Atmung oder auch, besonders bei hohen Drucken, um eine Verlangsamung bis zur Apnoe. Gelegentlich sind die Amplituden- und Frequenzveränderungen nicht kontinuierlich sondern periodisch, d. h. die Atemzüge treten in Gruppen auf (ähnlich der BIOT'schen Atmung), wobei auch die Tiefe der Atemzüge zu- und abnehmen kann in Art der CHEYNE-STOKE-Atmung. In der Regel ist diese Erscheinung mit einer periodischen, synchronen Blutdruckschwankung gekoppelt. - Spontane Blutdruckschwankungen, die langsamer als die Atemfrequenz sind, werden nach ihren Erstbeschreibern als HTE-Wellen (HERING-TRAUBE-MEYER, siehe Lehrbuch von LANDOIS-ROSELMANN, 1960) bezeichnet. Da es nicht sicher feststeht, ob es sich beim Hirndruck um einen unterschiedlichen Mechanismus der Wellenentstehung handelt, seien die Erscheinungen hier allgemein als Blutdruckwellen und periodische Atmung bezeichnet.

Die rhythmische Veränderungen von Blutdruck und Atmung unter Hirndruck und deren kausaler Zusammenhang wurde in vielen Veröffentlichungen diskutiert. Bei der Aufklärung der Hirndruckwirkung als solcher, besonders in bezug auf die Hirndurchblutung und den Funktionszustand einzelner vegetativer Zentren wird dem Phänomen der periodischen Atmung und der Blutdruckwellen als Symptom der besagten Veränderungen Bedeutung beigemessen.

Periodische Atmung und Blutdruckwellen
im Tierversuch

B. NAUNYN und J. SCHREIBER (1881) konnten in Fällen von stark wirksamer, hoher Kompression, bei denen die Atmung 30 - 60 Sekunden nach Eintritt der Apnoe von selbst wieder in Gang kam, Blutdruckwellen von 15 - 50 Sekunden Periodendauer und 20 - 60 mmHg Amplitude registrieren. Die Wellen wurden im Verlauf steiler, die höchste Amplitude betrug 200 mmHg. Die Atemzüge traten oft synchron mit der Welle in Gruppen auf, gelegentlich waren es auch nur langanhaltende, krampfartige In- und Expirationen verbunden mit Körperkrämpfen, oder einzelne, normal tiefe Atemzüge. Der Zustand dauerte verschieden lang an (bis zu einer Stunde). Am Ende hörte die Respiration meist plötzlich auf, die Blutdruckwellen wurden niedriger und verschwanden dann ganz. Die normale Blutdruckamplitude nahm stark ab, und der Mitteldruck sank geradlinig auf null ab.

Auch H. CUSHING (1901) erwähnt das Auftreten von Blutdruckwellen beim Hirndruck. Durch eine Fensterung beobachtete er dabei die Durchblutung der Hirnkonvexität. Im Tal der Blutdruckwelle herrschte Anämie, auf dem Gipfel der Welle kam das Blut wieder in Fluß. Vagotomie verhinderte die Blutdruckwellen nicht, es trat ein noch engerer Anschluß des Blutdruckniveaus an den Hirndruck ein.

J.A.E. EYSTER (1906) sah bei Hirndruckversuchen am Hund periodische Atmung und Blutdruckwellen, die durch Vagotomie nicht verhindert wurden. Die Atemzüge lagen im aufsteigenden Schenkel der Blutdruckwelle, wenn der Blutdruck über dem Hirndruck lag.

Die Theorie der vorgenannten Autoren, daß wechselnde zerebrale Anämie zu periodischer Atmung führt, prüfte F. ROBERTS (1921) durch intravenöse Adrenalingaben. Er konnte zeigen, daß bei der Adrenalininjektion die periodische Atmung von peripheren Blutdruckveränderungen unabhängig ist. Nach der Injektion wurde die Atmung flacher bis zum Atemstillstand, nach einer kurzen Pause setzte sich dann gelegentlich die Respiration periodisch in Form der CHEYNE-STOKESchen Atmung fort. Die periodische Atmung trat nun auch auf, wenn der periphere Blutdruckanstieg durch Adrenalin über ein Druckausgleichsgefäß verhindert wurde und ein konstantes Niveau behielt. Weiter wurden durch Reiz- und Ausschaltungsversuche eine mögliche Mitwirkung afferenter Nervenimpulse aus dem Splanchnikusgebiet ausgeschlossen. Die isolierte Druckerhöhung in der A. carotis zeigte, daß der Carotissinus-Reflex an der Atemdepression bei steigendem Blutdruck beteiligt sein kann, der Atemeffekt nach Adrenalingabe war aber stärker. Da bei Unterbrechung der zerebralen Zirkulation ebenfalls eine sofortige Apnoe eintritt, schreibt ROBERTS die atemdepressorische Wirkung des Adrenalins einer Vasokonstriktion in der Medulla zu.

Genauere Aufschlüsse über die Zusammenhänge peripherer und zerebraler Kreislaufverhältnisse mit periodischen Phänomenen gibt die Arbeit von F. HARTMANN (1936). Wie weiter oben beschrieben, werden in seinen Hirndruckversuchen die zerebralen Gefäße des Versuchstieres künstlich unter konstantem Druck durchströmt. Eine Rückwirkung wellenförmiger Blutdruckveränderungen in der Peripherie sind damit ausgeschaltet und der Durchblutungsgrad des Gehirns meßbar. - Bei einem systolischen Durchströmungsdruck um 150 mmHg und Hirndruck bis 120 mmHg trat eine völlige Drosselung der

Hirndurchblutung nie ein. Unterschiede im Durchströmungsvolumen waren von der Höhe des Hirndrucks unabhängig und nach seiner Meinung durch reflektorische zerebrale Gefäßkontraktion verursacht. Da keine direkten Aussagen über die speziellen Durchblutungsverhältnisse der Medulla getroffen werden konnten, ist die Theorie von ROBERTS mit diesen Ergebnissen noch vereinbar. Auch die Unabhängigkeit zentraler rhythmischer Vorgänge von peripher induzierten Blutdruckschwankungen konnte eindeutig demonstriert werden. Trotz unabhängiger, gleichmäßiger Durchblutung des Gehirns traten bei Hirndruck über 80 mmHg Blutdruckwellen und synchrone periodische Atmung auf. In Amplitude und Frequenz unterschieden sich die Wellen nicht von anderen Hirndruckversuchen. Die Atmungsgruppen lagen meist im aufsteigenden Schenkel der Blutdruckwelle. F. HARTMANN stellte die Theorie auf, daß nicht allgemeine Drosselung der Hirndurchblutung, sondern direkte mechanische Reizung der Medulla neben Blutdruckerhöhung zu einer Steigerung der schon normalerweise angedeuteten spontanen rhythmischen Zentrenfunktion innerhalb des Hirnstamms führt. Inwieweit dabei die als Enthemmung wirkende Ausschaltung höherer Zentren durch Hirndruck oder lokale Durchblutungsänderungen in der Medulla eine Rolle spielen, bleibt unklar.

W. NOELL (1948) ließ die Verbindung zwischen Hirnzirkulation und dem übrigen Kreislauf intakt und maß den Durchfluß in der A. carotis bei Hirndruckerhöhung. - Er folgert aus seinen Versuchsergebnissen ebenfalls, daß die Gehirngefäße bei Hirndruck dilatieren und die Durchblutung gesteigert wird, ohne daß größere Blutdruckveränderungen stattfinden. So werde der Durchblutungsabfall bei Hirnkompression wieder ausgeglichen. Nach Absetzen des Hirndrucks trat starke reaktive Hyperämie auf. Auch in seinen Versuchen wurden Blut-

druckwellen registriert. Zu Beginn der Druckerhöhung registrierte er jedoch einen noch stärkeren Durchblutungsabfall als F. HARMANN, kurzzeitig wurde die Durchblutung völlig unterbrochen. Die Ursache mag in dem niedrigeren Ausgangswert des Durchströmungsdruckes liegen (118 mmHg gegenüber 150 mmHg) bei etwa gleicher Hirndruckhöhe, wie sie auch HARTMANN anwandte. Eine besondere Steigerung erfuhr die Hirndurchblutung bei CO_2 -Atmung. Vorher bestehende Blutdruckwellen verschwanden unter diesem Einfluß.

A.C. GUYTON (1952) nimmt an, daß Blutdruckwellen eine reflektorische Oszillation durch abwechselnde Hirnischämie und Blutdrucksteigerung sind. Als Begründung führt er an, daß in seinen Hirndruckversuchen ein gering dosierter peripherer Blutverlust regelmäßig Blutdruckwellen auslöste. Neben dem von GUYTON angegebenen Mechanismus könnte jedoch hier auch eine gesteigerte Labilität der zentralen Blutdruckregelung bei Hirndruck, die ihren Anstoß zur rhythmischen Aktivität durch die Sympathikusreaktion nach dem experimentellen Blutverlust erhält, eine Mitursache sein.

W. HARRISON (1952) sah bei Hirndruckversuchen Blutdruckwellen mit periodischer Atmung auftreten, wenn zusätzlich Atropin gegeben worden war. Eine Erklärung dafür mag in den Ergebnissen der folgenden Arbeit liegen: Interessante Hinweise für Bedeutung des zentralen Erregungsniveaus und der Integrationsstufe der Hirnabschnitte beim Zustandekommen von rhythmischer Aktivität bietet die umfangreiche Arbeit von H.E. HOFF (1954). Statt der unkontrollierbaren Hirndruckwirkung benutzte er die Durchtrennung des Hirnstammes in verschiedener Höhe zur Analyse charakteristischer Atmungsformen. Er sieht in der periodischen Atmung die Manifestation

eines latenten endogenen Rhythmus, bestätigt so die Vermutung von HARTMANN und beantwortet teilweise die Frage, wie diese spontane Aktivität gefördert wird. Je nach Schnitthöhe ließen sich verschiedene Atemformen demonstrieren, die sich im intakten Gehirn gegenseitig überlagern, fördern oder hemmen und je nach der durch die Schnittführung willkürlich gewählten Integrationsstufe eine Vielzahl von Mischformen bilden können, darunter auch solche mit periodischem Charakter. Die unterste Stufe ist die medulläre Atmung, sie ist unregelmäßig und abrupt, weiche Übergänge fehlen. Eine weitere Komponente sind einzelne, eingestreute tiefe, seufzerartige Atemzüge, die für sich betrachtet, eine langsame, unregelmäßige Frequenz haben. Vagotomie hat bei der medullären Präparation keinen Einfluß, die Wirkung erstreckt sich nur auf höher liegende Zentren. Wird der Schnitt durch die Brücke gelegt, so wird Rhythmus und Tiefe der Atmung regelmäßiger, die Abstände der eingestreuten Seufzer wird kürzer und regelmäßiger. Sie üben in dieser Integrationsstufe eine variable Hemmung auf die dazwischen liegenden Atemzüge aus, so daß auf jeden Seufzer eine kurze Atempause folgt. Die Hemmung kann so stark sein, daß die Atmung nur noch aus kurz hintereinander folgenden Seufzern besteht. Nach der Pause setzt die Atmung gelegentlich mit verminderter Amplitude ein, die bis zum nächsten Seufzer wieder ansteigt. In dieser gegenseitigen Beeinflussung sieht HOFF die endogene Grundlage für Atmungszyklen. Rinde und oberer Hirnstamm sind nach den Versuchsergebnissen eine Quelle von Suppressorimpulsen, die normalerweise beim intakten Gehirn die Seufzer völlig unterdrücken. Ebenso übt die Afferenz des N. vagus eine Hemmung aus.

Eine weitere Modifizierung des Atemtyps erfolgt durch Anteile der Brücke, die die Inspirationslage des Thorax steuern. Liegt der Schnitt in der Mitte der Brücke, so wird diese Komponente sichtbar. In langsamer, regelmäßiger Folge treten Inspirationsspasmen auf (apneustische Atmung). Es können sich Atemgruppen bilden, indem sich der jeweils erhöhten Atemmittellage mehrere kleinere Atemzüge aufsetzen, während die Zwischenräume frei bleiben. Die Verschiebung der Atemmittellage kann auch so gering sein, daß die medulläre Atmung durch den langsamen Rhythmus nur segmentiert wird.

Zusammenfassend stellt HOFF fest, daß die Atmung sowohl bei niedrigster Integrationsstufe als auch beim intakten System nicht-periodisch ist. In allen Ebenen dazwischen ist die Integration unvollkommen, das Gleichgewicht einer Hierarchie von Hemmung und Bahnung gestört. Der endogene, langsame Rhythmus setzt sich durch und findet Ausdruck in periodischer Atmung der verschiedenen Formen, abhängig von dem Grad, in dem hemmende oder bahnende Systeme inaktiviert werden. Als Beispiel führt er eine fortschreitend vertiefte Narkose an, die zuerst periodische Atmung induziert und dann (durch die Lähmung tieferer Abschnitte) diese wieder verhindert. Die differente Inaktivierung kann also neben der anatomischen Durchschneidung auch auf andere Weise erfolgen, u. a. führt HOFF Anoxie und Durchblutungsänderungen an. Auch physiologische Umstände, wie der Schlaf oder psychische Alteration, führten zu den erwähnten Veränderungen des Erregungsgleichgewichts.

Eine weitere mögliche Entstehungsweise für periodische Atmung diskutiert A.C. GUYTON (1956). Er verzögerte

durch die Zwischenschaltung von langen Schläuchen in die Carotiden die Rückmeldung von Veränderung der Blutgaskonzentration zum Atemzentrum. Pumpen gleichen den Druckabfall aus. Durch 1 - 2 Minuten dauernde Hyperventilation oder Atemobstruktion konnte eine gedämpfte Oszillation der Atemamplitude induziert werden. Plötzlicher Anstieg oder Abfall des Durchströmungsdruckes hatten den gleichen Erfolg. Es traten zwischen 2 und 8 Zyklen in Form einer CHEYNE-STOKE-Atmung auf, die Phasenlänge betrug 2 - 10 Minuten. Die Phasenlänge war abhängig von der Kreislaufzeit zum Gehirn, die durch die Schlauchlänge oder den Perfusionsdruck zwischen 40 sec und 5 min variiert werden konnte. Mit der Verzögerung stieg die Phasenlänge an. Mit der wechselnden Atemtiefe lief ein Blutgaszyklus parallel, dessen Phase um zwanzig Grad vorverlagert war.

A.C. GUYTON führt die periodische Atmung auf eine Entdämpfung des Regelsystems zurück, und äußert die Ansicht, daß ein gleicher Mechanismus für die CHEYNE-STOKE-Atmung verantwortlich zu machen sei, wie sie bei pathologischer Verlängerung der Kreislaufzeit nach Herzinsuffizienz vorkommt. Auch einen Ausfall von Neuronenkreisen, die eine Dämpfung auf das Atemzentrum ausüben, hält er als Ursache für möglich.

Da die Phasenlänge (mehrere Minuten) in den Versuchen von GUYTON wesentlich von der der anderen referierten Experimente (unter einer Minute) abweicht, ist es fraglich, ob ein direkter Vergleich zulässig ist. Auch stellt die Versuchsmethode keinen direkten Eingriff in das ZNS dar. Trotzdem mag der Mechanismus bei Hirndruckexperimenten beteiligt sein, da auch hier gelegentlich Apnoe und extreme Herzbelastung vorkommen.

Eine andere Methode zur Erzeugung von Blutdruckwellen und periodischer Atmung liegt in der Veränderung am peripheren Stellglied der Blutdruckregulation. E. BRAUEREISEN (1958) beobachtete nach Gabe von Ganglienblockern in niedrigen Dosen Blutdruckwellen von 40 sec Phasenlänge und 15 mmHg Amplitude. Mit der Blutdruck- trat eine leichte Amplitudenwelle der Atmung auf, deren Gipfel im aufsteigenden Schenkel der Blutdruckwelle lag. Bei hoher Dosierung des Ganglienblockers vergrößerte und verlängerte sich die Welle, isolierte Atemgruppen lagen im aufsteigenden Schenkel und Gipfel der Blutdruckwelle. Neben der verzögerten Reaktion des Gefäßtonus auf Korrekturimpulse als Ursache der Schwingung, vermutet BRAUEREISEN auch eine Störung der Stabilität des zentralen Reglers durch die Wirkung der ganglienblockierenden Substanz. Inwiefern sich Atmungs- und Blutdruckwelle reflektorisch gegenseitig bedingen oder auf gleichzeitige zentrale Auslösung zurückzuführen sind, läßt sich aus diesen Ergebnissen nicht beantworten. Eine vorübergehende Ischämie scheint bei der teilweisen geringen Blutdruckveränderung als Ursache wenig wahrscheinlich, da ja auch gesteigerter Hirndruck fehlte, der diesen Effekt verstärkt haben könnte. - In der gleichen Arbeit wird auch von der Induzierung extrem hoher Blutdruckschwankungen mit periodischer Atmung durch fortlaufend vertiefte Narkose berichtet. Ähnlich wie bei HOFF trat hier nach Vagotomie apneustische Atmung auf. In seiner Schlußbetrachtung entwickelt BRAUEREISEN eine Theorie, die besagt, daß ein Regelkreis offenbar durch mehrfache Rückführungen sowohl in Richtung auf übergeordnete als auch untergeordnete Stellen stabilisiert ist.

Eingehende Untersuchungen über die Koppelung von Atmung und spontanen Blutdruckrhythmen stammen von H.G. KOEPCHEN (1958): Hirndruckerhöhung oder andere Eingriffe in das ZNS wurden nicht ausgeführt, doch gibt die Untersuchung Aufschluß über die Funktionsweise des nervalen Substrats, die sicher auch beim Hirndruckexperiment von Bedeutung sind.

In seiner Versuchsanordnung schaltete KOEPCHEN mechanische Einflüsse durch Muskelrelaxation aus. Um weiter die Atemfrequenz bestimmen zu können, leitete er die Phrenicusimpulse am Hals ab. Die Stillegung der Atmung wirkte sich verschieden aus, manchmal verschwanden die spontanen Blutdruckwellen, manchmal blieben sie völlig unbeeinflusst. KOEPCHEN konnte eine Synchronisation von Atemimpulsen und Blutdruckwellen feststellen. Aus der Art des Entstehens einer atemsynchronen Blutdruckwelle, d. h. dem langsam zunehmenden Koordinationsgrad nach Auftreten einer Blutdruckschwankung, schließt er auf die führende Rolle des Atemrhythmus. Die zentralen Atmungsimpulse seien demnach Schrittmacher der langsamen vasomotorischen Zyklen. Daher seien auch die respiratorischen (1 : 1) Blutdruckschwankungen, die trotz Ausschaltung der Atemmechanik auftreten, häufiger als andere ganzzahlige Koordinationen, und eine fehlende Koordination sehr selten. Spontane periodische Atmung trat im Gegensatz zu Blutdruckwellen nur selten auf. Lag die Atemgruppe im aufsteigenden Schenkel der Blutdruckwelle (bei einem Versuch mit spontaner Atmung), so verschwand die periodische Atmung, wenn der Vagus durch Kühlung ausgeschaltet oder die Atmung stillgelegt wurde, die langsame Welle ging in eine atemsynchrone Blutdruckwelle über. Dagegen hatten Vaguskühlung und Relaxierung in einem anderen Versuch, in dem eine langsame Blutdruckwelle

ohne periodische Atmung auftrat, keinen Einfluß. Die Ergebnisse der Vagusunterbrechung stehen im Gegensatz zu den bisher geschilderten Ergebnissen anderer Autoren, in denen Vagotomie Blutdruckwellen und periodische Atmung bei Hirndruck meist nicht verhinderte. Wegen der geringen Zahl der beobachteten Fälle spontaner periodischer Atmung läßt sich schwer sagen, ob hier ein unterschiedlicher Mechanismus vorliegt. Möglicherweise wird beim intakten Gehirn ein entstandener endogener Rhythmus leichter unterdrückt.

Ein Argument für die Möglichkeit der endogenen bzw. neurogenen Entstehung von Rhythmen bei Hirndruck liegt auch in der Arbeit von J. COURVILLE (1962). Aus der Messung des EEG nach der Injektion von Procain, Adrenalin und Acetylcholin fand er in der Brücke zwei antagonistische Systeme. Er interpretiert seine Versuchsergebnisse folgendermaßen: Ein adrenergisches, aufsteigendes System, das seinen Ursprung in den rostralen Anteilen der Brücke hat, besitzt desynchronisierende oder Weckwirkung, das andere, cholinergische System, das mehr in den kaudalen Anteilen der Brücke liegt, hat eine synchronisierende Wirkung. Diese Ergebnisse sind mit den bereits zitierten Arbeiten von HOFF über endogene Rhythmen des Hirnstammes und der von W. BAUST (1962) über pressosensible Zonen gut vereinbar.

A. ROTHE (1962) führte Hirndruckversuche eigens zur Erzeugung periodischer Atmung aus, um deren Mechanismus zu klären. Bei 24 Versuchen an Kaninchen gelang es in der Hälfte der Fälle, periodische Atmung zu erzeugen. Diese trat in den verschiedensten Formen auf, u. a. wurden solche vom Typ der CHEYNE-STOKE oder BIOTschen Atmung erhalten. Unter 100 mmHg war die Atmung nie

periodisch, es traten jedoch andere Veränderungen auf. Nach Eintritt der Hirndruckerhöhung setzte die Atmung für 5 - 10 sec aus, danach war die Frequenz gegenüber dem Ausgangswert verlangsamt oder, was häufiger vorkam, beschleunigt. Das Atemvolumen war immer erhöht. Über 170 mmHg trat meist dauernde Apnoe auf, im dazwischenliegenden Bereich (100 - 170 mmHg) konnte mit rhythmischen Atemveränderungen gerechnet werden. Bei Druckwerten zwischen 110 und 120 mmHg bildete sich am häufigsten periodische Atmung aus, u. U. beim selben Versuchstier auch in verschiedenen Druckstufen. In der einzelnen periodischen Phase war die Erscheinung auf einen engen Druckbereich begrenzt, Abweichungen von 10 mmHg nach unten oder oben führten zu Normalisierung der Atmung bzw. zur Apnoe. Die periodische Atmung hielt bis zu 3 Minuten an. Eine einzelne Atemgruppe dauerte meist 10 sec, die Pause 5 sec. Der Ablauf eines Atemzuges zeigte häufig stufenförmige Deformierungen. - In Anlehnung an A.C. GUYTON verlängerte A. ROTHE bei drei Versuchen künstlich den Blutweg von der Lunge zum Gehirn durch die Einschaltung eines 2,5 m langen Schlauches in die Carotis. Im Gegensatz zu der Versuchsanordnung von GUYTON erfolgte keine Unterbrechung der Vertebralarterien. Darauf führt es ROTHE auch zurück, daß es ihm auf diese Art nicht gelang, periodische Atmung zu erzeugen. Auch die Unterkühlung des durch den Schlauch strömenden Blutes löste keine periodische Atmung aus, obwohl in einem Fall durch zeitweise Apnoe der Anstoß zu einem Zyklus nach der Art der rhythmischen Sauerstoffuntersättigung gegeben gewesen wäre. In drei Versuchen wurden die Halsvagi durchschnitten, davon trat in einem Versuch periodische Atmung auf. ROTHE bezweifelt die direkte Wirkung des Hirndrucks, da eine Veränderung der Atmung erst nach 3 - 5 sec Verzögerung einsetzt. Er hält einen Wechsel zwischen Drosselung

der arteriellen Blutzufuhr zum Gehirn mit folgender Apnoe und Wiederdurchströmung bei ansteigendem Blutdruck, dem ein Abfall, verursacht durch einsetzende Hyperventilation, folgt, für die Ursache der periodischen Atmung.

Periodische Atmung und Blutdruckwellen beim Menschen

Nicht nur unter den besonderen Bedingungen des Tierexperimentes sondern auch beim Menschen treten periodische Atmung und synchrone Blutdruckwellen auf. Dies konnte schon J.A.E. EYSTER (1906) nachweisen. Bei einer Gruppe von Patienten mit erhöhtem Hirndruck trat periodische Atmung auf, die jedoch oft unregelmäßig war und nicht immer die typische Form der CHEYNE-STOKE-Atmung hatte. Die Atemgruppen lagen im aufsteigenden Schenkel der Blutdruckwelle. Bei einer Gruppe von Patienten mit Herzerkrankungen war die CHEYNE-STOKE-Atmung in regelmäßiger Form verwirklicht. Die Atemgruppen lagen im absteigenden Schenkel der Blutdruckwelle. Beiden Gruppen gemeinsam ist die Beeinträchtigung der Bewußtseinslage während der Apnoe. Besonders stark war dies bei den Hirndruckpatienten der Fall, sie waren während der Atempause tief bewußtlos, während die andere Gruppe nur eine Benommenheit zeigte. Besonders deutliche Ausprägung hatten die rhythmischen Phänomene während des Schlafes. In allen Fällen schwanden mit der periodischen Atmung auch die Blutdruckwellen. Durch willkürliche Simulation einer CHEYNE-STOKE-Atmung bei gesunden Versuchspersonen ließen sich keine vergleichbaren Blutdruckwellen erzeugen.

bei Patienten mit Herzerkrankungen, Meningitis und Enzephalitis die zum Teil stark somnolent waren, unter-

suchte M. GUKELBERGER (1941) die Wirkung von Sauerstoffgabe auf den Atemrhythmus. In allen Fällen sah er, daß dadurch periodische Atmung verstärkt oder provoziert wurde, dagegen ließ sich fast immer die periodische Atmung durch CO_2 -Atmung beseitigen. GUKELBERGER sieht die Ursache der Periodizität in der Kombination von zentraler Dämpfung bzw. herabgesetzter Erregbarkeit des Atemzentrums und dem fehlenden Atemantrieb durch CO_2 bei verminderter Konzentration im arteriellen Blut.

Zu ähnlichen Ergebnissen kommt R.A. FROWEIN (1963), der durch Senkung der CO_2 -Konzentration beim Menschen eine Atemperiodik erzeugen konnte, die bei Steigerung durch CO_2 -Rückatmung verschwand. Hyperventilation und daraus folgende Hypocapnie fand er besonders bei frischen Hirnverletzungen.

Dagegen sieht U.J. WASSNER (1962) die periodische Atmung primär als Folge der zentralen O_2 -Untersättigung. Bei Versuchen mit Patienten, die an Erkrankungen des ZNS, des Herzens oder der Lunge litten, war bei Hypoxie periodische Atmung zu beobachten, auch wenn die CO_2 -Erregbarkeit normal war. Durch steigende CO_2 -Konzentration im arteriellen Blut ließ sich der Atemrhythmus nicht beseitigen.

Zusammenfassung

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß sich bei stark erhöhtem Hirndruck Blutdruckwellen und periodische Atmung ausbilden können, wobei in der Regel beide Erscheinungen gleichzeitig und koordiniert auftreten. Eine Bedingung scheint u. a. zu sein, daß der arterielle Mitteldruck nur wenig vom Hirndruck entfernt ist. Es

existieren verschiedene Meinungen darüber, wie es zu dem regelmäßigen Wechsel von Steigerung und Rückführung des Blutdrucks bei konstantem Hirndruck kommt und wie damit die rhythmische Atmung zusammenhängt. Instabilität eines hypothetischen Reglers, der auf Ischämie reagiert und damit auch rhythmische Durchblutung und Aktivität des Atemzentrums, ist eine Erklärungsmöglichkeit. Da zerebrale Durchblutungsänderungen bei Hirndruck inkonstant sind oder fehlen können, wurde auch ein endogener Rhythmus von Atem- und Kreislaufzentrum angenommen, der durch Entzügelung bei Ausschaltung höherer Zentren zustande komme. Daneben wird der CO_2 -Konzentration im arteriellen Blut in ihrer Wirkung auf Atemzentrum, Hirngefäße und peripheren Blutdruck Beachtung geschenkt. Eine verzögerte zentrale Rückmeldung der veränderten Blutgaskonzentration bei verlängerter Kreislaufzeit, oder verlangsamtes Ansprechen des Atemzentrums wird als Ursache der Schwingung ebenfalls diskutiert. Eine Kombination der genannten Möglichkeiten ist denkbar.

c) Das experimentelle Lungenödem durch ernühten intrakraniellen Druck

Nach Darlegung der Erfahrungen über die allgemeinen Auswirkungen des ernühten intrakraniellen Drucks auf Hirnfunktion und vegetative Regulation, sei nun näher auf Arbeiten eingegangen, die sich speziell mit den Veränderungen im kleinen Kreislauf und dem Lungenödem befassen.

Schon 1937 gelang es G. BENASSI mittels künstlich erzeugten Hirndruckes bei Kaninchen und Hunden neben neurogenem Hochdruck pathologische Lungenveränderungen zu erzeugen. In einer gewissen Zahl von Fällen

(genaue Angaben liegen nicht vor) hörte er bei der Auskultation der Lungen Rasselgeräusche. Schaumige Flüssigkeit im Trachealbaum beobachtete er jedoch nicht. Makroskopisch zeigten die Lungen subpleurale Ekchymosen, Emphysem, intensive Blutfülle und manchmal partielles Ödem.

Neuere Untersuchungen über den Zusammenhang von Hirndruck und Lungenödem beschäftigen sich vor allem mit den Druckverhältnissen im kleinen Kreislauf: Bei 24 Meerschweinchen erzeugte G.S. CAMPBELL (1949 a) intrakraniellen Druck durch einen extradural gelegenen, luftgefüllten Ballon (Versuchsdauer 5 Minuten). Lungenödem wurde definiert durch das Verhältnis von Lungen- zu Körpergewicht. Bei neun weiteren Tieren wurde eine bilaterale zervikale Vagotomie durchgeführt (wenige Sekunden vor der Druckerhöhung). Die Hälfte der Versuchstiere wies ein Lungenödem auf. Die Vagotomie ergab einen signifikant niedrigeren Grad pathologischer Lungenveränderungen (Ödem, Kongestion, Hämorrhagie) und ein signifikant niedrigeres Verhältnis von Lungen- zu Körpergewicht, verglichen mit den 24 Tieren ohne Vagotomie, die dem gleichen Hirndruck ausgesetzt waren. - In einer anderen Versuchsreihe (1949 b) trepanierte G.S. CAMPBELL Hunde in Pentobarbitalnarkose und führte extradural einen mit Flüssigkeit zu füllenden Ballon ein. Die Menge der später eingefüllten Flüssigkeit und somit der Hirndruck wurde so eingestellt, daß Bradykardie und eine Erhöhung des Pulmonalvenendruckes auftrat, ohne daß es zu einer Apnoe kam. Durch Katheter wurden die Drucke in den pulmonalen Venen und Arterien, in der Femoralvene und Arterie gemessen. Außerdem wurde das HMV nach dem FICKschen Prinzip bestimmt. Das Auftreten von Lungenödem wurde nach dem makroskopischen Aspekt bei der Sektion beurteilt. Alle Tiere

wurden tracheotomiert. Bei vier Hunden wurde Atropin i.v. nach der Erhöhung des Hirndrucks gegeben. Die Dauer der Versuche betrug 1,5 - 2,5 Stunden. Es wurde gefunden, daß die Erhöhung des intrakraniellen Druckes bei anästhesierten Hunden gewöhnlich gefolgt ist von: Bradykardie, verringertem HMV, erhöhtem mittleren pulmonalen Arterien- und Venendruck (unabhängig von spontaner oder künstlicher Atmung). Die Höhe des peripheren Blutdrucks verhielt sich unregelmäßig, eine wesentliche Erhöhung trat nicht auf. Wenn der Pulmonalvenendruck über 20 mmHg (maximal 31 mmHg) stieg, so fand man meist ein deutliches Lungenödem, Blutfülle und Hämorrhagie der Lunge. Bei den Fällen ohne Lungenödem (9 von 18) lag der Pulmonalvenendruck meist unter 14 mmHg. Wurde nach der Entstehung der durch Hirndruck verursachten Symptome Atropin gegeben, so normalisierten sich Blutdruckwerte, Herzfrequenz und Minutenvolumen, ein Lungenödem trat nicht auf. Eine weitere Steigerung des Hirndrucks war bei den atropinisierten Tieren ohne Effekt. In der Erhöhung des Filtrationsdruckes sieht CAMPBELL den Hauptfaktor des Lungenödems. Für den Anstieg des Pulmonalvenendruckes macht CAMPBELL den erhöhten Vagustonus und die dadurch ausgelöste Bradykardie verantwortlich.

Weniger überzeugend erscheint diese These, wenn man eine andere Veröffentlichung berücksichtigt: Der Effekt der Blutdrucksteigerung in der Pulmonalvene bei Bradykardie wurde von G.S. CAMPBELL (1949 c) auch unabhängig von der Hirndruckerhöhung studiert. Bei 4 Hunden in Pentobarbitalnarkose wurde das distale Vagusende faradisch stimuliert, so daß sich die Herzfrequenz in ähnlichem Ausmaß wie bei den Hirndruckversuchen verlangsamt. Die Folge war ein Anstieg des Pulmonalvenendruckes um

durchschnittlich nur 6,3 mmHg auf Werte zwischen 9,5 und 14,8 mmHg. Der Pulmonalarteriendruck zeigte eine leicht fallende Tendenz.

Umfangreiche Untersuchungen der Lungenzirkulation bei experimentell erhöhtem Hirndruck führten auch W. HARRISON und A.A. LIEBOW (1952) durch: Versuchstiere waren Hunde in Chloralose-Narkose. Gemessen wurde der intrakranielle Druck, peripherer Blutdruck (venös und arteriell), Drucke in der Pulmonalarterie und im linken Vorhof. Der intrakranielle Druck wurde durch die subdurale Anwendung von TYRODE-Lösung erzeugt (über eine Trepanationsöffnung im Schädel eingeführt und unter konstantem Druck gehalten). Die Versuchsdauer betrug 3 - 7 Stunden. Das Lungenödem wurde durch die Gewichtserhöhung der Lunge definiert, zusätzlich wurden histologische Schnitte angefertigt. Am Ende des Experimentes wird durch Druckmessung in der zisterna magna der freie Druckausgleich geprüft. Eine Tracheotomie wurde bei allen Tieren durchgeführt.

Die Untersuchung des peripheren und pulmonalen Gefäßdruckes unter experimentell erhöhtem Hirndruck ergab einen starken Druckanstieg im linken Vorhof, der in zwei Phasen erfolgte: Erstens sofort in Verbindung mit der auftretenden Bradykardie, wenn der Hirndruck auf 100 - 150 mmHg erhöht wurde, zweitens später in Verbindung mit der extremen peripheren Hypertension, die durch Anpassung an den steigenden Hirndruck entstand, auch wenn dieser so langsam erfolgte, daß keine Bradykardie oder Apnoe auftraten. Nach der Ansicht von HARRISON und LIEBOW ist der Druckanstieg im linken Vorhof in der ersten Phase auf die Bradykardie, in der zweiten auf Versagen des linken Ventrikels zurückzuführen. Atropin erlaubt weitere Steigerung des Hirndrucks um

30 mmHg, da Bradykardie und Apnoe vermieden wurde, bis zuletzt der Druck im linken Vorhof doch anstieg. Das Lungenödem tritt in der Versuchsreihe von HARRISON und LIEBOW nur gelegentlich auf; es bildete sich am ehesten aus, wenn der Druck im linken Vorhof mehr als 15 Minuten auf über 20 cmH₂O erhöht war. Die histologischen Präparate zeigten, daß sogar bei einigen der schwereren Lungen keine größeren Mengen von acidophilen Koageln in den Alveolen zu finden waren, jedoch eine Verbreiterung der Septen, der peribronchialen und perivaskulären Bindegewebsräume. Makroskopisch wurde schaumige Flüssigkeit in den Bronchien und in der Trachea ebenso selten beobachtet.

Ohne genauere Angaben über die Häufigkeit des Lungenödems zu machen, berichtet C. ARAVANIS (1957) über die Folgen der Druckerhöhung von 3 - 6 Minuten Dauer in der Zisterna magna mittels Injektion von Luft oder Kochsalzlösung. Im Gegensatz zu HARRISON, LIEBOW und CAMPBELL hält er eine neurale Beeinflussung des pulmonalen Gefäßbettes für möglich. Seine Messungen ergaben eine Druckerhöhung im Lungenkreislauf (besonders in den Arterien). Auch an Hand der Durchscheinungseigenschaften der Lunge nimmt er eine vorwiegende Konstriktion der Lungenarterien an.

In der bereits erwähnten Arbeit von A. ROTHIE (1962) findet sich auch ein Hinweis auf das Vorkommen von Lungenödem. Bei manchen Hirndruckversuchen, besonders bei denen, die sich über mehrere Stunden ausdehnten, wurde gegen Ende des Versuches eine Vergrößerung der Atemexkursion bei stark abnehmendem Atemvolumen beobachtet. Gelegentlich war dies mit dem Austritt blutig schaumiger Flüssigkeit aus der Trachealkanüle verbunden. In 15 Fällen wurde dabei die Lunge histologisch untersucht,

davon zeigten 12 als Zeichen des Lungenödems angefärbtes Exsudat in den Alveolen. Wie häufig periodische Atmung bei den Fällen mit Lungenödem auftrat, wird nicht näher angegeben.

Eine früher erschienene Arbeit über die Möglichkeit, durch Hirndruck Lungenödem zu erzeugen, steht zu den obengenannten Ergebnissen im Widerspruch:

A. SURTSHIN (1948) untersuchte Hunde in Pentobarbital-Narkose. Hirndruck wurde über eine Trepanation durch Flüssigkeit im Subduralraum erhöht. Es wurde peripherer Blutdruck und Hirndruck gemessen. Dieser wurde so eingestellt, daß eine maximale Blutdruckerhöhung ohne akutes Linksversagen erzielt wurde. Unter diesen Umständen war der begrenzende Faktor die Atmung, deren Versagen vor der Beeinträchtigung der dynamischen Herzfunktion auftrat. Deshalb wurde der Hirndruck intermittierend angewandt, indem er dem Zustand des Tieres angepaßt wurde. Lungenödem wurde makroskopisch durch Sektion und histologische Schnitte beurteilt. - In zwei Versuchen ohne Tracheotomie waren die Lungen bis in die letzten Bronchien mit dünner, weißer, schaumiger Flüssigkeit gefüllt (Bild des massiven Lungenödems). Histologisch war jedoch kein Ödem in den Alveolen festzustellen. Bei neun tracheotomierten Hunden fand der Untersucher unter sonst gleichen Bedingungen weder mikroskopisch noch makroskopisch ein Lungenödem. Bei allen Versuchen war eine starke Speichelsekretion aufgefallen. Die Tracheotomie und Intubation, die die Aspiration des Speichels verhinderte, war nach Meinung von SURTSHIN auch die Erklärung für die widersprüchlichen Befunde.

Neben der von A. SURTSHIN geäußerten Ansicht, daß eine durch vermehrte Salivation bedingte Sekretaspiration ein Lungenödem vortäuschen kann, besteht noch eine andere Möglichkeit des Eindringens von Flüssigkeit in die Alveolen bzw. nur in die feinsten Aufzweigungen der Bronchien: Sekretion und Transsudation innerhalb des Bronchialbaumes selbst. Hierbei könnte eine intratracheale Intubation, wie sie bei den meisten Experimenten ausgeführt wurde, die Aspiration nicht verhindern. Die Ergebnisse der Versuche, die in dieser Hinsicht unternommen wurden, sind nicht einheitlich. G.R. CAMERON (1949) konnte nach intrazisternaler Fibrininjektion bei Ratten im histologischen Schnitt peribronchiale und Lymphraumerweiterungen feststellen, eine Schädigung des Bronchialepithels oder Schleimproduktion ließ sich dagegen nicht nachweisen. Ähnlich sah W. BISCHOF (1965) nach verschiedenartiger Reizung und Traumatisierung des ZNS diffuse Rötung von Trachea und Hauptbronchien, sowie stellenweise stark erweiterte Gefäße. Angaben über eine auffällige Sekretproduktion werden aber nicht gemacht. Dagegen konnte B. KISCH (1958) im elektronenmikroskopischen Bild sehen, daß beim Adrenalin-Lungenödem bewimperte und nicht-bewimperte Epithelzellen der feinsten Luftgänge große Mengen Sekret produzierten. Dieses bestand aus feinen Tröpfchen, die zu größeren verschmolzen und die Gänge verstopften. Dieser Vorgang kann nach E. REINHARDT (1934) über eine Reizwirkung neben Bronchokonstriktion und Atelektase zu fibrinhaltiger Exsudation und Leukocyten durchtritt in der Alveole führen.

Der Hinweis von HARRISON und LIEBOW (1952), daß das von ihnen beobachtete Hirndruck-Lungenödem vorwiegend perihilär angeordnet war, läßt daran denken, daß hier auch eine zusätzliche Transsudation durch das Bronchialepithel stattgefunden haben könnte. Die Anordnung des

Ödems entspricht dem Ödem nach experimenteller Schädigung des Bronchialepithels (K.F. BORGSTRÖM, 1960) und auch dem urämischen Lungenödem sowie dem experimentellen Thioharnstoffödem, das ebenfalls mehr ein peribronchiales und interstitielles Ödem in perihilärer Anordnung ist (H. THÖLEN, 1959).

Zusammenfassung

Da Veröffentlichungen über die Möglichkeit, durch erhöhten intrakraniellen Druck Lungenödem zu erzeugen, weniger zahlreich sind, als über andere Arten des experimentellen, neurogenen Lungenödems, ist eine allgemeingültige Aussage über die Pathogenese nicht zu treffen. Doch ist es sehr wahrscheinlich, daß es sich um den gleichen hämodynamischen Mechanismus wie beim Lungenödem durch intrazisternale Injektion von Fibrin gemischen und ähnlichen Methoden der zentralen Erregungssteigerung mit erhöhtem Sympathikustonus handelt. Je nach Höhe und Dauer des Hirndrucks kommt es ebenso zu peripherer Kontraktion mit folgender Blutdruckerhöhung im kleinen Kreislauf als letzte Ursache des Ödems. Nach Hirndruckerhöhung im Tierversuch ist Lungenödem seltener, die Druckerhöhung in der Pulmonalvene weniger ausgeprägt und stärker wechselnd von Versuch zu Versuch. Neben diesem unterschiedlichen Ausmaß der Kreislaufreaktion besteht wohl häufig auch eine stärkere vagotone Komponente. Neben einer Blutvolumenverschiebung in den Lungenkreislauf, die sicher auch beim Hirndruckversuch beteiligt ist, scheint ein kardialer Faktor bei der Druckerhöhung der Pulmonalvene mit von Bedeutung zu sein. Über Vagusimpulse ausgelöste Bradykardie (die besonders beim Hund auftritt), sowie vielleicht in manchen Fällen Herzversagen bei exzessiv erhöhtem peripheren Blutdruck, sind in dieser Hinsicht zu nennen.

Es bietet sich an, für das geringere und inkonstante Ansteigen der Pulmonaldrucke eine Begründung in der spezifischen Wirkung des Hirndrucks zu suchen:

Neben der zentralen Erregungssteigerung machen sich je nach Höhe des Hirndrucks auch dämpfende Einflüsse von wechselndem Ausmaß bemerkbar, diese sind geeignet, Lungenödem zu verhindern oder abzuschwächen, wie die Ergebnisse anderer Autoren zeigten.

C. Eigene Experimente zur Erzeugung von Lungenödem durch
=====

erhöhten intrakraniellen Druck
=====

1. Aufgabenstellung

Die Bedeutung des Lungenödems in der Klinik, die auch die eigene orientierende Übersicht zeigte, gab Anlaß zu dem Versuch, im Tierexperiment die pathophysiologischen Vorgänge beim neurogenen Lungenödem zu analysieren. Um die Experimente übersichtlich zu gestalten, wurde von den vielen möglichen Störfaktoren allein die Wirkung des erhöhten Hirndrucks studiert und außer der Vagotomie bei einem Teil der Versuche keine anderen Veränderungen am Nervensystem vorgenommen. Es sollte die Frage geklärt werden, ob erhöhter Hirndruck imstande ist, Lungenödem auszulösen, was nach der eingangs erwähnten statistischen Übersicht zweifelhaft erschien.

In der Versuchsanordnung von A. ROTHE (1962), der an Kaninchen Formen der periodischen Atmung bei Hirndruck untersucht hatte, und dabei als Nebentbefund auch das Vorkommen von Lungenödem erwähnte, sollte durch zusätzliche Kreislaufmessungen eine weiterführende Klärung versucht werden (Abb. 1). Die eigenen Versuche sollten auf die mögliche Bestätigung von Häufigkeit und Art des Lungenödems ausgerichtet sein. Es stellt sich die Frage, ob das Auftreten periodischer Atmung einen Zusammenhang mit dem Vorkommen des Lungenödems zeigt und inwieweit daraus ein Aufschluß über die Pathophysiologie des neurogenen Lungenödems bei Hirndruck zu gewinnen ist. In Ergänzung von A. ROTHE sollte außerdem geklärt werden, ob das bevorzugte Auftreten periodischer Atmung in einem bestimmten Hirndruckbereich in Verbindung mit der Blutdruckhöhe steht und inwieweit die Vermutung von ROTHE zutrifft, daß rhythmische Atmung mit einer Schwankung des Blutdruckes gekoppelt ist.

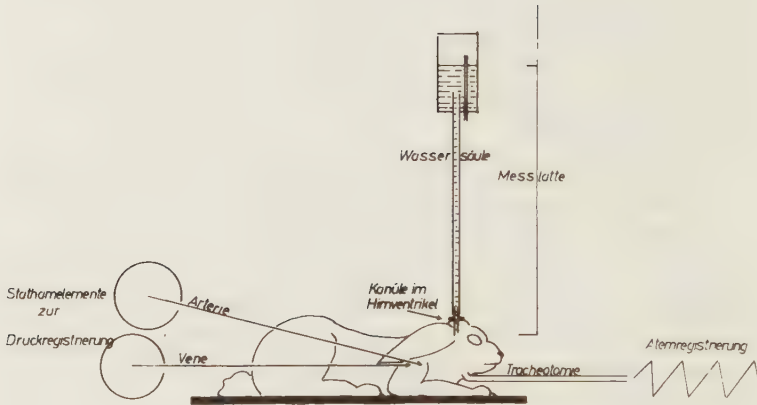


Abb. 1: Schematische Darstellung der Versuchsanordnung

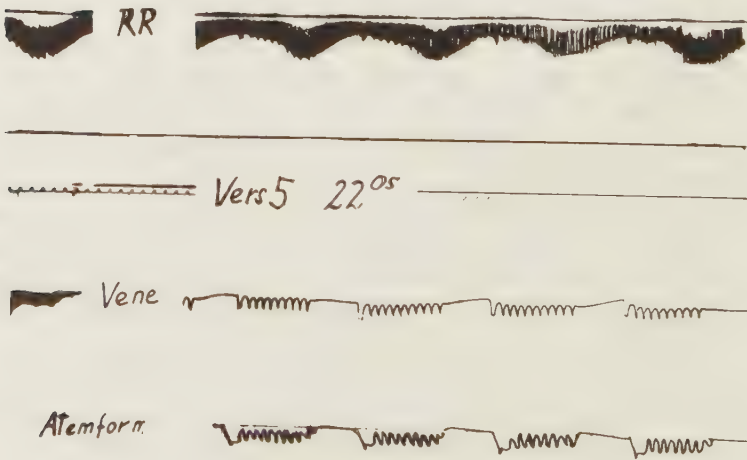


Abb. 2: Originalkurven (Vers. 5) der Blutdruck- und Atemregistrierung (unten) zum Vergleich von Venen-druckschwankung und Atemform

2. Versuchsanordnung

a) Tiermaterial

Die Versuche wurden an 34 Kaninchen ausgeführt, deren Gewicht zwischen 1,8 und 2,5 kg lag. In Vorversuchen wurde die Technik der Hirnventrikelpunktion und der Katheterisierung der Blutgefäße geübt, dabei wurden keine Druckwerte registriert. 28 Versuche waren so verlaufen, daß sie ausgewertet werden durften.

b) Anästhesie und Atemregistrierung

Anästhesie erfolgte mit 8 - 11 g 25%iger Urethanlösung i.m. pro kg Körpergewicht des Versuchstieres. Es wurde versucht, die Dosis möglichst niedrig zu halten; mit geringeren Mengen ließ sich kein Toleranzstadium erreichen. Die Dosierung des Voruntersuchers lag mit 6 - 9 g Urethanlösung/kg etwas niedriger, er gab jedoch zusätzlich 0,075 Inactin/kg, so daß sich die Tiefe der Narkose entsprechen dürfte.

Die Versuche wurden alle bei Spontanatmung der Tiere durchgeführt. Zur Atemschreibung wurde die Anordnung von A. ROTHE übernommen: War das Toleranzstadium eingetreten, wurde zuerst die Trachea eröffnet und eine durchsichtige Kunststoffkanüle eingebunden. Zur Aufzeichnung der Atembewegungen wurde die Kanüle an einen Almara-Spirographen angeschlossen. Die kleinen Ausschläge des Schreibers während der Tieratmung wurden über einen Hebel auf das Fünffache vergrößert.

c) Blutdruckmessung

Nach Einlegen der Trachealkanüle wurden bei dem Versuchstier die Halsgefäße freigelegt (meistens rechts). Das

distale Ende des Gefäßes wurde unterbunden, das proximale angeschlungen. Nachdem das Gefäß mit einem kleinen Schnitt eröffnet worden war, wurde ein dünner Kunststoffkatheter (Länge 10 cm, Innendurchmesser 1,5 mm, Außendurchmesser 2,1 mm) 3 - 6 cm weit in die Arterie bzw. Vene eingeführt und mit einem Seidenfaden fixiert.

- Der Katheter war vorher mit Heparinlösung (1 Amp. Liquemin-ROCHE mit 2500 I.E. Heparin auf 8 ml physiologische Kochsalzlösung) gefüllt und an einen Druckfühler (Statham P 23 Db) angeschlossen worden. Der Druckfühler wurde in der Höhe der Oberfläche des Versuchstisches befestigt. Über einen Vorverstärker (Hellige Ma 88) mit Druckanzeige erfolgte die Registrierung auf einem Hellige Multiscriptor 9400/6. Als Schreibgeschwindigkeit wurde meist 5 mm/sec gewählt, die mit der Geschwindigkeit des Spirographen synchron lief. Die Druckzeichnung erfolgte mit der Quecksilbersäule. Dann wurde das Versuchstier in Bauchlage auf dem Versuchstisch fixiert.

d) Hirndruckerhöhung

Die Anordnung zur Erhöhung des Hirndrucks wurde wieder von A. ROTHE übernommen:

Die Erhöhung des intrakraniellen Drucks geschah durch Ventrikelpunktion und Infusion physiologischer Kochsalzlösung unter verschiedener Höheneinstellung der Flüssigkeitssäule.

Nach Freilegung des knöchernen Schädeldaches 2 - 3 mm rechts der Mittellinie (sutura sagittalis) wurde etwa 1 cm hinter den Augenhöhlen (oberer Orbitalrand) mit einem Bohrer von 1,6 mm Durchmesser das Schädeldach trepaniert. In dieses Loch wurde eine Punktionsnadel von 2 mm Durchmesser hineingezwängt und dadurch eine völlig ausreichende Abdichtung erreicht. Selbst bei

den höchsten intrakraniellen Drucken trat kein Liquor zwischen Nadel und Knochen aus. 6 mm von der Spitze der Punktionsnadel entfernt war eine Arretierung angebracht mit dem Zweck, ein zu tiefes Eindringen zu vermeiden. Nach Beendigung des Versuchs wurde das Gehirn daraufhin untersucht, ob die Kanüle auch wirklich im Seitenventrikel gelegen hatte. - An die Punktionsnadel wurde eine übliche Infusionsflasche mit 0,9%iger Kochsalzlösung angeschlossen. Am Infusionsständer, an dem die Flasche aufgehängt war, konnte eine verschiedene Höhe der Wassersäule eingestellt und abgelesen werden. An den zweiten Schlauch der Infusionsflasche, der die Außenluft eintreten läßt, wurde ein Blasebalg und ein Manometer angeschlossen, wodurch ein zusätzlicher Druck ausgeübt werden konnte, der am Manometer abgelesen und zum Druck der Wassersäule addiert wurde. Meist reichte jedoch die Höhenverstellung des Infusionsständers für die Druckerhöhung aus. Eine Höhe von 1,36 m über dem Seitenventrikel des Kaninchens entsprach dabei 100 mmHg.

Nach einer Kontrollzeit von 20 - 30 Minuten, in der sich die Blutdrucke auf ein gleichbleibendes Niveau einstellten, begann das Experiment. Es wurde versucht, den Hirndruck maximal zu erhöhen und auf einer Höhe dicht unterhalb des Blutdrucks zu halten. Da das Tier nicht künstlich beatmet wurde, trat häufig bei zu hohem Hirndruck Atemstillstand ein. Um die Versuchsdauer durch irreversible Apnoe nicht zu sehr zu verkürzen, mußte daher der Druckverlauf gelegentlich intermittierend gesenkt werden, wodurch er der jeweiligen Reaktion des Versuchstieres angepaßt wurde. - Um einen sicheren Vergleich von Hirndruck und Blutdruck zu gewährleisten, wurde in einem Fall (Abb. 18) der erhöhte Hirndruck gleichzeitig mittels Punktierung

des anderen Seitenventrikels und Anschluß der Kanüle an einen Druckfühler gemessen und auf das Schreibgerät übertragen. Wenn man die geringere Ablesegenauigkeit berücksichtigt, ergaben sich die gleichen Werte wie beim direkten Ablesen der Hirndruckhöhe aus der Höhe der Wassersäule. Die Hirndruck- und Blutdruckangaben können also verglichen werden, der Übertragungsfehler der elektrischen Messung und Registrierung ist relativ gering.

e) Vagotomie

Bei 4 Versuchen wurde vor der Erhöhung des Hirndrucks eine Vagotomie vorgenommen. Die Vagotomie erfolgte beidseitig, hoch zervical. Sie wurde möglichst schonend ausgeführt, jedoch ohne vorherige Unterkühlung des Nerven.

f) Tötung der Kontrolltiere

Der Tod des Tieres erfolgte bei den Hirndruckversuchen immer im Atemstillstand, bei den Kontrollen durch Injektion von Formalinlösung in den distalen Stumpf der unterbundenen Carotis.

g) Untersuchung der Lunge

Nach Ende des Versuchs wurde der Thorax sofort eröffnet, die Hauptbronchien und Gefäße sofort unterbunden und die Lunge herausgenommen. Eine Lungenhälfte wurde makroskopisch auf das Vorliegen von Lungenödem untersucht, die andere Hälfte wurde der histologischen Beurteilung vorbehalten. Meist zeigten beide Hälften in gleicher Stärke Zeichen der Blutfülle. War dies nicht der Fall, so wurde die Hälfte makroskopisch untersucht, die weniger verändert war.

Die makroskopische Diagnose "Lungenödem" wurde gestellt, wenn von der Schnittfläche reichlich serös-schaumige Flüssigkeit abfloß. Die Diagnose "starkes Lungenödem" wurde gestellt, wenn die Atemwege bis in die Trachea und die Trachealkanüle hinein mit schaumiger Flüssigkeit oder Schaum angefüllt waren (wobei auch immer von der Schnittfläche reichlich Flüssigkeit abfloß). Die Diagnose "Atelektase" wurde gestellt, wenn die Lunge an mehreren Stellen begrenzte, eingesunkene Felder mit dunkelrotem Grund zeigte. Die normalen Lungen waren blaßrosa, die gestauten und ödematösen Lungen dunkler.

Histologische Beurteilung der Lunge:^{x)} Die andere Lungenhälfte wurde in 4%iger gepuffter Formalinlösung fixiert (100 ml 40%iges Formaldehyd, säurefrei; 900 ml Phosphatlösung aus 49,3 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ und 13,6 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$). Nach Einbettung in Paraffin wurden Schnitte in zwei Schichten von 6 μ Dicke angefertigt, es folgte eine Hämatoxilin-Eosin Färbung.

h) Auswertung der erhaltenen Meßkurven - Zeichenerklärung

Die Auswertung der registrierten Blutdruck und Atemwerte erfolgte durch Auszählung von Puls- und Atemfrequenz aus jeweils 20 - 25 sec und Übertragung der Blutdruck- und Hirndruckhöhe auf Koordinaten mit gegenüber der Versuchsregistrierung verkürztem Zeitmaßstab. Die Diagramme des Druck- und Frequenzverlaufs haben in der Abszisse teilweise einen verschiedenen Zeitmaßstab (wegen großer Unterschiede in der Versuchslänge), z. T.

^{x)} An dieser Stelle sei Herrn Priv.-Doz. Dr. G. Beneke für die Hilfe bei der Herstellung der Präparate und der Kontrolle ihrer Beurteilung gedankt.

ist die Koordinate gegen Null verschoben (bei sehr hohem Blutdruck).

Zeichenerklärung:

N = Puls/30 sec; n = Atemzüge/min; SP = systolischer, DP = diastolischer Blutdruck in mmHg; HP = Hirndruck in mmHg; AV = Atemzugvolumen in ml; RR = Blutdruck.

Zahlen der Abszisse:

Zeit in Stunden/Minuten; Zahlen der Koordinate: mmHg, Atemzüge/min, Pulsschläge/30 sec, ml AV.

Der Venendruck wurde nicht aufgetragen, da er sich bei keinem der Versuche wesentlich veränderte.

3. Meßfehler

Atemzugvolumen: Die Messung der Atemamplitude war ungenau, da durch die Übersetzung der Ausschläge des Spirographen Verzeichnungen unvermeidbar waren. Trotzdem waren die Bedingungen ausreichend, um die beim Hirndruck einsetzende 4 - 5fache Steigerung zu demonstrieren.

Atemfrequenz: Die Atemfrequenz wurde bei kleinen Ausschlägen des Spirographen durch Auszählung der Atemschwankungen des Venendrucks kontrolliert (Abb. 2). So konnte auch eine Vergleichbarkeit mit der Blutdruckmeßkurve erreicht werden (Abweichung der Schreibgeschwindigkeit von 5 - 8 cm in der Minute).

Blutdruckmessung: Bei 4 Versuchen konnte gegen Ende des Versuchs nur noch der Mitteldruck gemessen werden.

Deshalb wurde die Höhe der Blutdruckamplitude in der absteigenden Phase nicht ausgewertet. Die Ursache war eine Undichtigkeit des Druckfühlers. Dieser Mitteldruck folgte jedoch wie bei anderen Versuchen den viel langsameren Blutdruckveränderungen durch Hirndruckwirkung, und auch die Registrierung der Blutdruckwellen wurde dadurch nicht beeinträchtigt (Frequenz nur etwa 6/min).

Die Pulsfrequenz konnte dabei in einem Versuch trotzdem weiter ausgezählt werden, da zusätzlich ein EKG registriert wurde. Die Pulsfrequenz wurde aus 20 sec ausgezählt, meist mit einer Kontrolle am EKG. Der Zählfehler war nicht größer als 2 auf 100 (was der üblichen Pulszahl in 20 sec entspricht). Bei einer ausgezählten Frequenz von 300 kann die wirkliche Frequenz also 6 Pulsschläge darüber oder darunter liegen ($\pm 2\%$). Die absolute Höhe des Blutdrucks wurde auf der vom Schreiber registrierten Kurve abgelesen. Die Höhe des Ausschlages wurde in Stufen mit einer Hg-Säule geeicht und damit als Skala festgelegt. Bei einem Meßbereich von 150 mmHg konnte der Druck auf etwa 2 - 3 mmHg (ca. $\pm 3\%$ im mittleren Meßbereich) genau abgelesen werden. Bei einem Meßbereich von 300 mmHg war die Ablesung im mittleren Meßbereich auf ± 6 mmHg genau (ca. 3%). Teilweise wurden deshalb die abgelesenen Druckwerte durch drei Messungen in 5 sec Abstand interpoliert. Bei Abweichungen vom mittleren Meßbereich war die Messung weniger genau, da die Skala nicht linear war. Der Meßbereich wurde daher der Blutdruckhöhe möglichst angepaßt.

Hirndruck: Die Meßgenauigkeit des Hirndrucks durch direkte Ablesung der Höhe der Wassersäule und Eintragung in das Versuchsprotokoll ist genauer als die Ablesung des Blutdrucks aus der Registrierkurve, da die Meßskala (Höhe in cm) um ein vielfaches länger ist. Auf die Vergleichbarkeit von Hirndruck- und Blutdruckhöhe wurde bereits weiter vorne eingegangen. Der Fehler beim Vergleich beträgt etwa $\pm 6 - 8$ mmHg.

4. V Versuchsergebnisse

a) Einführende Übersicht

Bei den 25 Versuchen von Erhöhung des intrakraniellen Druckes beim Kaninchen gelang es in 10 Fällen, ein Lungenödem zu erzeugen. Bei 3 Kontrollversuchen war die Lunge unverändert.

Der Hirndruck wurde, wie beschrieben, öfters in unregelmäßiger Weise eingesetzt, da es das Ziel war, den Blutdruck möglichst hochzutreiben, gleichzeitig aber durch rechtzeitige Senkung des Hirndrucks zu vermeiden, daß der Versuch allzu früh durch irreversiblen Atemstillstand beendet wurde. Im allgemeinen wurde stufenförmig bis zu einem Maximum gesteigert, das entweder mit dem Blutdruckmaximum zusammenfiel oder in der Abfallsphase des Blutdrucks lag. Nach dem maximalen Hirndruck trat entweder der endgültige Atemstillstand ein, oder es gelang, durch fortschreitendes Senken des Hirndrucks den Versuch noch zu verlängern. Andere Druckverläufe änderten nichts am prinzipiellen Verhalten des Blutdrucks, d.h. zu Beginn des Versuchs die Tendenz den Hirndruck zu übersteigen und im späteren Verlauf des Versuchs eine trägere Reaktion.

Vergleicht man die einzelnen Versuche, so zeigt sich eine Vielfalt von Verlaufsformen des Hirndrucks (die weiter oben begründet wurde) und größere Unterschiede der Versuchsdauer (im Mittel etwa 45 min). Doch lassen sich auch einige Gemeinsamkeiten entdecken: In allen Versuchen stieg der Blutdruck bei Einsetzen des Hirndrucks an, so daß er mehr oder weniger weit über dem Hirndruck lag, auch wenn dieser weiter gesteigert wurde. Nach Erreichen eines Maximums zeigte der Blutdruck,

im typischen Fall auch bei gleichbleibendem Hirndruck, die Tendenz abzufallen, ließ sich zwar in dieser Phase auch noch durch den Hirndruck beeinflussen, jedoch weniger stark. Es war nur ein geringer Wiederanstieg, der nicht die vorher bestehende Höhe erreichte, oder es war lediglich ein zeitweiliges Aufhalten des Abfalls. Der Tod durch Atemstillstand trat ein, wenn der Blutdruck das inzwischen gesenkte Hirndruckniveau erreicht hatte oder nur noch wenig darüber lag, bzw. eine Hirndrucksteigerung (im Vergleich zu Anfangsdrucken meist niedriger Hirndruck) die Höhe des Blutdrucks übertraf.

Der Venendruck war bei allen Versuchen etwa gleich hoch und zeigte keinerlei Veränderungen während des Versuchsablaufs. Pulsverlangsamungen traten bei Atemstillstand zwar häufig auf, im Ganzen veränderte sich die Pulsfrequenz jedoch wenig. Eine geringe Steigerung in der Anstiegsphase und ein leichter Abfall unter das Ausgangsniveau in der Abfallsphase des Blutdrucks waren meist zu verzeichnen.

Steigerung der Atmung bei Erhöhung des Hirndrucks am Anfang des Versuchs war die Regel. Bei starker Erhöhung oder gegen Ende des Versuchs überwiegt jedoch die atemdepressorische Wirkung des Hirndrucks. Die Atemfrequenz stieg im Verlauf in fast allen Fällen mit dem Blutdruck zusammen an, erreichte ein Maximum, um dann gegen Ende des Versuchs deutlich abzufallen. Dieses Verhalten ist durch die empfindliche Reaktion der Atmung auf den Hirndruck (mit häufigen Atemstillständen) nicht immer zu erkennen. Öfters zeigt sich ein Anstieg zu einem zweiten Maximum in der Abfallphase des Blutdrucks, wenn der Hirndruck gesenkt wird. - Nach Vagotomie lag die Atemfrequenz erheblich niedriger, auch im Verlauf.

Das Atemzugvolumen steigt bei Hirndruckerhöhung meist erheblich an, kurz vor Ende des Versuchs fällt das Atemzugvolumen immer ab. Der Verlauf ist unregelmäßig und wegen der Ungenauigkeit der Messung nicht sicher zu beurteilen.

Bei 12 von 25 Versuchen wurden Blutdruckwellen von mehr als 4 sec Phasenlänge beobachtet. In 8 Fällen trat periodische Atmung auf, seufzerähnliche Atemzüge in regelmäßigen Abständen traten zweimal auf. Periodische Atmung war immer mit Blutdruckwellen verbunden, der Blutdruck lag dabei dicht über dem Hirndruck. Unter 10 Fällen von Lungenödem kam periodische Atmung und/oder Blutdruckwellen zweimal vor, unter den übrigen 15 Fällen zehnmal.

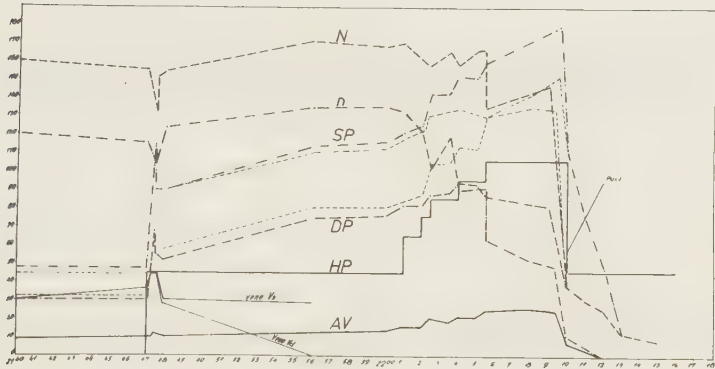


Abb. 3: Registrierung des Vers. 5 (Schema)

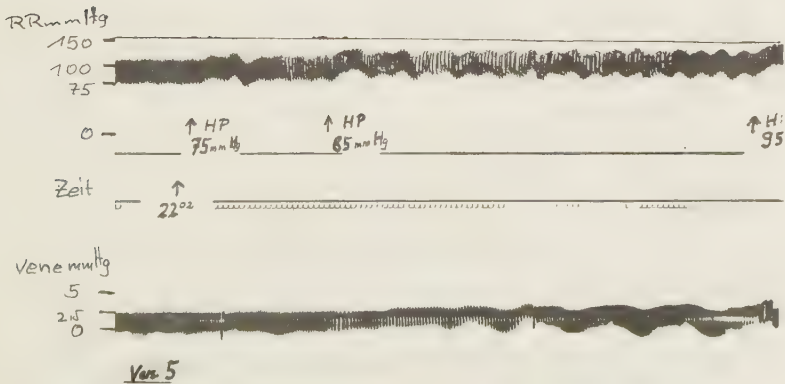


Abb. 4: Abschnitt der Originalkurve von Vers. 5
bei 22⁰² h

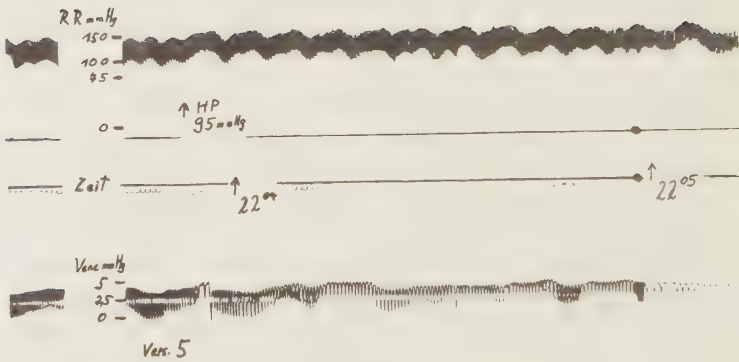


Abb. 5: Abschnitt der Originalkurve von Vers. 5
bei 22⁰⁴ h

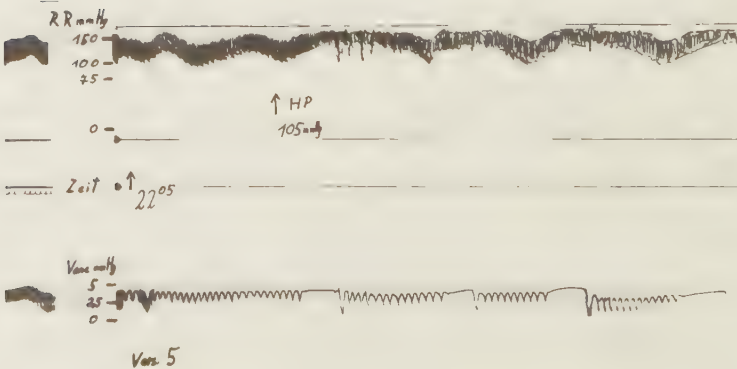


Abb. 6: Abschnitt der Originalkurve von Vers. 5
bei 22⁰⁵ h

b) Beschreibung der einzelnen Versuche

Die Beschreibung umfaßt Hirndruck, Blutdruck, Puls, Atmung, Versuchsdauer, besondere Eingriffe, periodische Atmung, Blutdruckwellen, Lungenbefunde. Auf Beschreibung der Venendrucke wurde verzichtet, da im allgemeinen keine größeren Veränderungen auftraten.

Versuch 1 - 4:

Vorversuche zur Technik der Blutdruckregistrierung, die Messungen sind unvollständig, bzw. wurde keine Hirndruckerhöhung vorgenommen. Eine Auswertung erfolgte nicht.

Versuch 5 (Abb. 3):

Der Hirndruck wird nach einem Anfangsdruck von 45 mmHg bis zu einem Maximum von 105 mmHg stufenförmig erhöht. Dabei steigt der Blutdruck mit an und erreicht (mit den größten Ausschlägen seiner wellenförmigen Bewegung) ein Maximum von 180/50 mmHg. Die Atemfrequenz zeigt nach einem Anstieg einen starken Abfall. Zusammen mit einem starken Blutdruckabfall, der durch Senken des Hirndrucks nicht aufzuhalten ist, tritt der Tod im Atemstillstand nach 25 min ein, als der Blutdruck das gesenkte Hirndruckniveau erreicht. Der Puls zeigt anfangs ansteigende Tendenz, dann Abfall. Das Atemzugvolumen zeigt einen Anstieg im maximalen Hirndruck, dann starken Abfall.

Periodische Atmung und Blutdruckwellen:

Bei der Hirndruckerhöhung zeigt der Blutdruck mehrfach Schwankungen mit 4 sec Phasenlänge. Die Atmung zeigt unregelmäßige Schwankungen. Um 22⁰² h (Abb. 4) bildet sich eine regelmäßige 4 sec-Welle aus. Um 22⁰⁴ h (Abb. 5) werden Amplitude und Länge der Blutdruckwelle größer. Eine 4 sec-Welle interferiert mit einer

8 sec-Welle. Die Atmung zeigt periodischen Wechsel von tiefer Atemmittellage mit höherer Frequenz und höherer Atemmittellage mit niedrigerer Frequenz (Phasenlänge 10 sec). Um 22⁰⁵ h (Abb. 6) beträgt die Phasenlänge der Blutdruckwelle 12 sec. Die Atmung ist dabei periodisch. Der Beginn des Atemstillstandes liegt nach dem Tiefpunkt der Welle, es folgt der Anstieg des Blutdrucks. Am Ende des Anstiegs sinkt die Pulsfrequenz etwa um $\frac{1}{3}$ ab, meist etwa 1 sec bevor die Atmung mit einer Expiration wieder einsetzt. Im Laufe der Atemgruppen sinkt der Blutdruck wieder, die Pulsfrequenz erhöht sich langsam. Die Atempausendauer verhält sich zu den Atemgruppen wie 1 : 2. Um 22¹⁰ h geht die Periodik in lange Atemstillstände über, die nur noch gelegentlich durch flache Atemzüge unterbrochen werden. Keine Blutdruckwellen mehr. Blutdruck und Puls fallen steil ab.

Lungenbefund: Makroskopisch kein Lungenödem.

Atelektasen.

Mikroskopisch geringe kapillare
Hyperämie.

Versuch 6:

Bei der Katheterisierung der Arterie verblutete das Tier, der Versuch wurde nicht ausgewertet.

Versuch 7:

Der Anfangshirndruck von 50 mmHg wird 25 min lang beibehalten, dann auf 0 abgesenkt, nach 10 min rasch auf 90 mmHg gesteigert, wobei Atemstillstand und Tod des Tieres (nach 50 min Versuchsdauer) eintrat. Der Blutdruck stieg weit über das Hirndruckniveau an (bis zu 150/119 mmHg). Der Verlauf konnte nicht über die ganze Länge des Versuchs verfolgt werden, da der

Papiertransport des Registriergerätes ausfiel.

Periodische Atmung und Blutdruckwellen:

Zu Beginn des Versuchs tritt eine 2 sec-Welle auf, die von einer 4 sec-Welle überlagert ist, wobei die Amplitude bei zunehmender Ausbildung der 4 sec-Welle immer größer wird. Dann stellt sich eine reine 4 sec-Welle mit geringerer Amplitude ein. 23²⁵ h wird die Amplitude der 4 sec-Welle wieder höher. Die Pulsfrequenz im Wellental ist höher als auf dem Gipfel. Diese Welle setzt sich für längere Zeit fort, konnte jedoch nicht aufgezeichnet werden. Atemperiodik trat nicht auf, von 22²⁷ - 34 h traten jedoch (anfangs alle 40 sec) regelmäßig tiefe, seufzerartige Atemzüge auf, deren Abstand langsam auf 20 sec abnahm. Die genaue Höhe des Blutdrucks während dieser Zeit konnte nicht auf dem Papier registriert werden, die Ablesung der Instrumente zeigte jedoch, daß die Diastole noch erheblich über dem Hirndruck lag.

Lungenbefund: Makroskopisch kein Lungenödem.

Atelektasen.

Mikroskopisch kapillare Hyperämie.

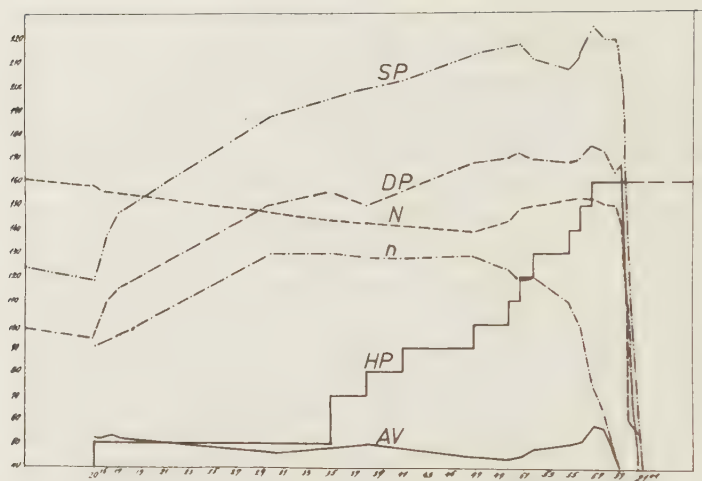


Abb. 7: Registrierung des Vers. 8 (Schema)

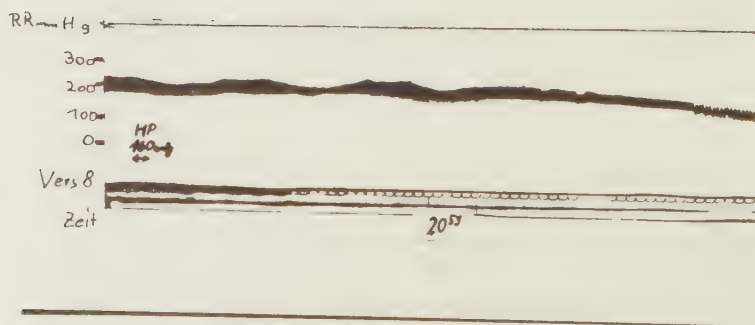


Abb. 8: Abschnitt der Originalkurve von Vers. 8
bei 20⁵⁸ h

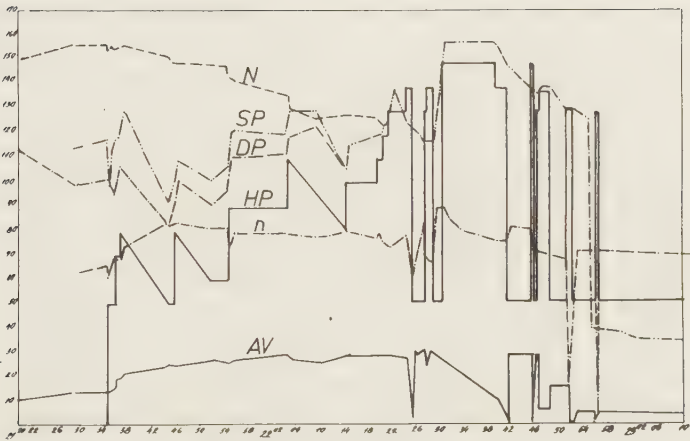


Abb. 9: Registrierung des Vers. 9 (Schema)

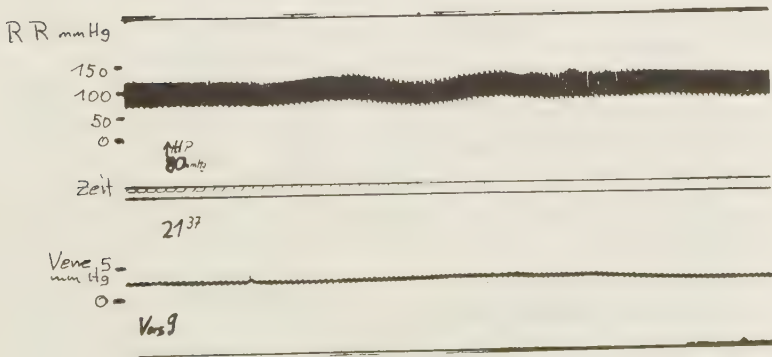


Abb. 10: Abschnitt der Originalkurve von Vers. 9
bei 21³⁷ h

Versuch 8 (Abb. 7):

Der Hirndruck wird nach einem Anfangsdruck von 50 mmHg bis zu einem Maximum von 160 mmHg stufenförmig erhöht. Dabei steigt der Blutdruck sofort weit über den Hirndruck an, bis zu einem Maximum von 225/175 mmHg. Die Kurve des Anstiegs verläuft zuletzt flacher, liegt nur noch wenig über dem Hirndruck, bis der Blutdruck beim Atemstillstand plötzlich abfällt und der Tod 45 min nach Versuchsbeginn eintritt. Die Pulsfrequenz sinkt langsam gegenüber dem Ausgangsniveau ab und steigt im Blutdruckmaximum wieder etwas an. Die Atemfrequenz steigt anfangs parallel mit dem Blutdruck steil an und zeigt dann einen starken Abfall. Das Atemzugvolumen zeigt ein Maximum im Blutdruckmaximum gegen Ende des Versuchs und fällt dann steil ab.

Periodische Atmung und Blutdruckwellen:

Schon zu Beginn des Versuchs um 20¹⁵ h treten 4 sec-Wellen auf. Ab 20²⁵ h treten in regelmäßigem 15 sec-Abstand einzelne seufzerartige Atemzüge auf. Ab 20³⁵ h vergrößert sich der Abstand der Seufzer auf 30 - 40 sec. Die 4 sec-Welle bleibt gleich. 20⁴¹ h: Die Amplitude der 4 sec-Welle erhöht sich. Es entstehen 5 Perioden einer leichten Verschiebung der Atemmittellage, wobei 2 - 3 Atemzüge aus erniedrigter Atemmittellage und 8 - 12 aus der Ausgangslage erfolgen. Um 20⁵⁷ h, nachdem nur noch geringer Unterschied zwischen Blutdruck und Hirndruckniveau besteht, tritt eine 15 sec-Welle auf (Abb. 8). 20⁵⁹ h: Ende der Welle, steiler Blutdruckabfall. Die Atmung ist während der 15 sec-Welle unregelmäßig.

Lungenbefund: Makroskopisch kein Lungenödem.

Atelektasen.

Mikroskopisch kapillare Hyperämie.

Versuch 9 (Abb. 9):

Der Hirndruck wird in unregelmäßigen Stufen von einem Anfangsdruck von 50 - 80 mmHg (Steigerung innerhalb 2 min) in Stufen bis auf 150 mmHg erhöht. Der Blutdruck folgt dem Auf und Ab des Hirndrucks und liegt im allgemeinen dicht darüber. Nach häufigen Atemstillständen zeigt der Blutdruck nach dem Maximum eine abfallende Tendenz. Einzelne Hirndrucksteigerungen können den Blutdruck in dieser Phase kaum noch oder gar nicht mehr steigern, der erhöhte Hirndruck wird immer wieder auf ein niedrigeres Niveau gesenkt, da sofort Atemstillstand eintritt, obwohl die Höhe der Hirndruckstöße immer niedriger eingestellt wird. Zuletzt sinkt der Mitteldruck sogar unter das niedrige Niveau von 50 mmHg Hirndruck, und es tritt der Tod (95 min nach Beginn) ein. Die Pulsfrequenz fällt gegen den Ausgangswert deutlich ab. Die Atemfrequenz fällt in der Anstiegsphase des Blutdrucks von dem hohen Ausgangswert ab, steigt im Blutdruckmaximum wieder etwas an und fällt in der Abstiegsphase wieder etwas ab. Das Atemzugsvolumen verläuft unregelmäßig und zeigt gegen Versuchsende eine abfallende Tendenz.

Periodische Atmung und Blutdruckwellen:

Zu Beginn zeigt sich eine Labilität des Blutdrucks. Beim ersten Hirndruckausschlag fällt der Blutdruck, statt zu steigen, (der Hirndruck liegt mit 50 mmHg deutlich unter dem Ausgangsblutdruck), nach 13 sec erreicht er den Tiefstpunkt und nach weiteren 17 sec wieder den Ausgangsdruck. Der Hirndruck wird sofort weiter gesteigert. Um 21³⁷ h (Abb. 10) als der Hirndruck in Blutdrucknähe kommt, tritt eine gedämpfte 15 sec-Welle auf (3 Ausschläge). In der folgenden Zeit liegt der Blutdruck deutlich über dem Hirndruck, es treten keine Blutdruckwellen auf. Um 22¹⁵ h liegt der

Mitteldruck wieder in der Nähe des Hirndrucks, die Hirndrucksteigerung löst eine gedämpfte 15 sec-Welle aus (2 - 3 Ausschläge), der Mitteldruck steigt dabei wieder deutlich über den Hirndruck an. Um 22²⁰ h wieder gedämpfte 12 sec-Welle (2 - 4 Ausschläge) nach Hirndruckerhöhung in Blutdrucknähe. In der folgenden Minute stellt sich wieder eine gedämpfte 11 sec-Welle nach Hirndruckerhöhung ein, ebenso 22²² h gedämpfte 10 sec-Welle nach Hirndruckerhöhung, die jedoch jetzt bei gleichbleibendem Hirndruck (in Blutdrucknähe) länger anhält, die Atmung zeigt mehrere periodische Wechsel der Atemlage von 10 - 11 sec Phasenlänge. Um 22³¹ h zeigt sich nach Blutdruckerhöhung eine 14 sec-Welle abnehmender Amplitude, von der wegen Auslaufen der Papierrolle nur zwei registriert werden. Gleichzeitig rhythmische Änderungen von Atemmittellage und Amplitude. Lungenbefund: Makroskopisch starkes Lungenödem.

Atelektasen.

Mikroskopisch kapillare Hyperämie.

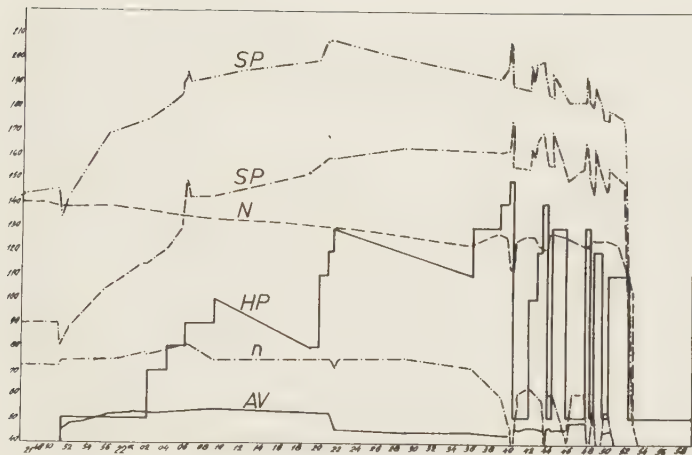


Abb. 11: Registrierung des Vers. 10 (Schema)

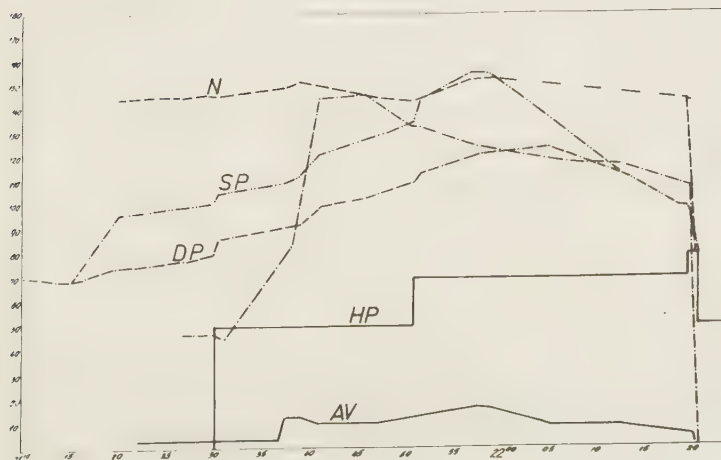


Abb. 12: Registrierung des Vers. 11 (Schema)

Versuch 10 (Abb. 11):

Der Hirndruck wird von einem Ausgangsdruck von 50 mmHg in unregelmäßigen Stufen bis zu einem Maximum von 150 mmHg erhöht. Der Blutdruck steigt anfangs steil zu einem Maximum an, wobei er immer noch weit über dem Hirndruck liegt, fällt dann leicht ab und wird von dem erst später eintretenden Hirndruckmaximum nicht mehr bis zum ersten Maximum hochgetrieben, dabei tritt Atemstillstand ein, ebenso bei den folgenden Druckerhöhungen (die deshalb gleich wieder reduziert werden), obwohl sie immer niedriger gewählt werden. Der Blutdruck zeigt insgesamt eine weiter abfallende Tendenz. Die einzelnen Druckstufen erzeugen zwar relative Erhöhungen des Blutdrucks, aber bei Atemstillständen fällt der Blutdruck immer wieder ab. Nach 60 min tritt der Tod ein, wobei der Blutdruck aber noch erheblich über dem Hirndruckniveau liegt. Die Atemfrequenz steigt zu Beginn der Blutdruckanstiegsphase leicht an, stellt sich dann auf das Ausgangsniveau ein und fällt nach den häufigen Atemstillständen in der Endphase deutlich ab. Das Atemzugvolumen ist unregelmäßig, leichter Abfall bei Versuchsende. Der Puls fällt von der Ausgangsfrequenz von 280/min auf etwa 240/min kontinuierlich ab.

Periodische Atmung und Blutdruckwellen: keine

Lungenbefund: Makroskopisch kein Lungenödem.

Atelektasen.

Mikroskopisch kapillare Hyperämie

Versuch 11 (Abb. 12):

Der Hirndruck wird nach einer Anfangshöhe von 50 mmHg in 2 Stufen auf einen maximalen Wert von 80 mmHg erhöht. Der Blutdruck steigt bis zu einem Maximum von 156/120 mmHg an. In der Abfallsphase wird nur noch der

Mitteldruck registriert. Dieser fällt rasch ab, so daß der maximale Hirndruck, obwohl er nach 50 sec wieder gesenkt wird, zu einem irreversiblen Atemstillstand führt und der Tod (52 min nach Beginn) eintritt. Die Atemfrequenz steigt in der Anstiegsphase des Blutdrucks sehr schnell und sehr hoch an und fällt dann schon vor dem Blutdruckmaximum, zusammen mit dem bald darauf abfallenden Blutdruck, wieder deutlich ab. Der Puls zeigt nur einen leichten Anstieg zu Beginn, um nach geringer Schwankung bis zum Ende (hier konnte noch einmal sicher die Frequenz ausgezählt werden) die Ausgangshöhe wieder zu erreichen. Das Maximum des Atemzugvolumen liegt etwa im Blutdruckmaximum und fällt dann später kontinuierlich ab.

Periodische Atmung und Blutdruckwellen: keine

Lungenbefund: Makroskopisch Lungenödem. Atelektasen.

Mikroskopisch kapillare Hyperämie.

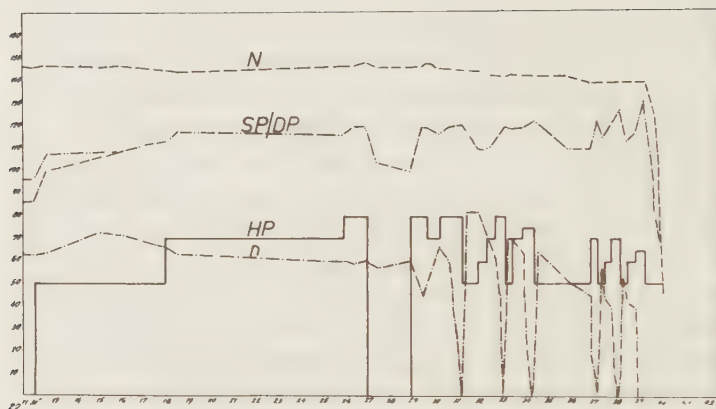


Abb. 13: Registrierung des Vers. 12 (Schema)

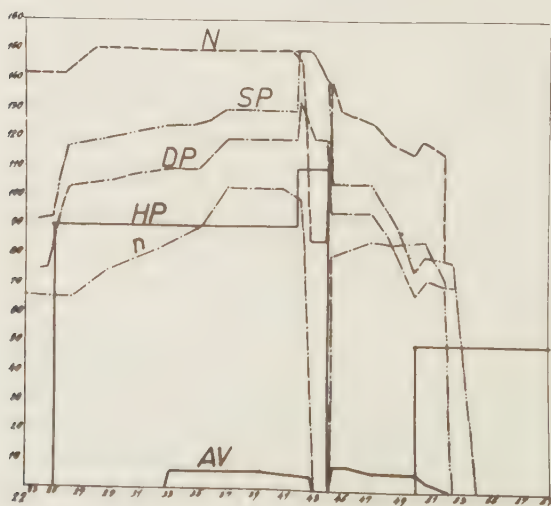


Abb. 14: Registrierung des Vers. 14 (Schema)

Versuch 12 (Abb. 13):

Der Hirndruck wird von einem Ausgangsdruck von 50 mmHg in 2 Stufen auf ein Maximum von 80 mmHg erhöht. Dann wird der Hirndruck, ohne daß Atemstillstand vorliegt, versuchsweise für 2 min auf 0 gesenkt und dann wieder auf 80 mmHg erhöht, nach weiteren 2 min tritt Atemstillstand ein, der Hirndruck wird wieder abgesenkt, wieder bis zum Atemstillstand gesteigert usw. Die Atemfrequenz zeigt dabei in den Phasen mit niedrigem Druck zwar immer wieder einen starken Anstieg, zuerst sogar über das Maximum in der Blutdruckanstiegsphase hinaus, diese Wiederanstiege werden aber immer kleiner, so daß die Atemfrequenz insgesamt abfallende Tendenz zeigt, bis nach 30 min der Versuch beendet ist. Der Blutdruck folgt dabei immer dem Hirndruck, bleibt jedoch bis zum Ende weit über dessen Niveau. Das Blutdruckmaximum liegt nur wenig über dem Ausgangsblutdruck. Die Pulsfrequenz bleibt nahezu über den ganzen Versuch konstant, mit geringem Abfall zum Ende zu. Das Atemzugvolumen konnte nicht registriert werden.

Periodische Atmung und Blutdruckwellen: keine

Lungenbefund: Makroskopisch kein Ödem. Atelektasen.

Mikroskopisch kapillare Hyperämie.

Versuch 13:

Wurde nicht ausgewertet, da keine Blutdruckregistrierung möglich war.

Versuch 14 (Abb. 14):

Der Hirndruck wird von einem Ausgangsdruck von 90 mmHg auf einen maximalen Druck von 110 mmHg erhöht. Wegen des eintretenden Atemstillstandes wird der Hirndruck für 6 min auf 0 gesenkt und dann wieder auf 50 mmHg erhöht. Der Blutdruck steigt deutlich über den Hirndruck

an und erreicht im Maximum des Hirndrucks ein Maximum von 150/135 mmHg. Noch während des erhöhten Hirndrucks beginnt der Blutdruckabfall, der sich in der Druckpause fortsetzt und durch den wiedereinsetzenden Hirndruck aufgehalten wird, bis der Tod durch Atemstillstand (30 min nach Beginn) eintritt. Die Atemfrequenz steigt mit dem Blutdruck anfangs an. Nach dem Atemstillstand im Hirndruckmaximum ist die Atemfrequenz niedriger. Das Atemzugvolumen fällt gegen Ende des Versuches ab. Die Pulsfrequenz zeigt nach starker Depression während des Atemstillstandes nach der Druckpause zwar einen Wiederanstieg, der aber nicht die vorherige Höhe erreicht und bis zum Versuchsende stark abfällt.

Periodische Atmung und Blutdruckwellen:

Um 22³⁰ h treten für 30 - 40 sec 5 - 8 sec-Wellen auf. Dabei läßt sich keine periodische Atmung beobachten. Der Blutdruck liegt meist über dem Hirndruck.

Lungenbefund: Makroskopisch kein Lungenödem.

Atelektasen.

Mikroskopisch geringe kapillare Hyperämie.

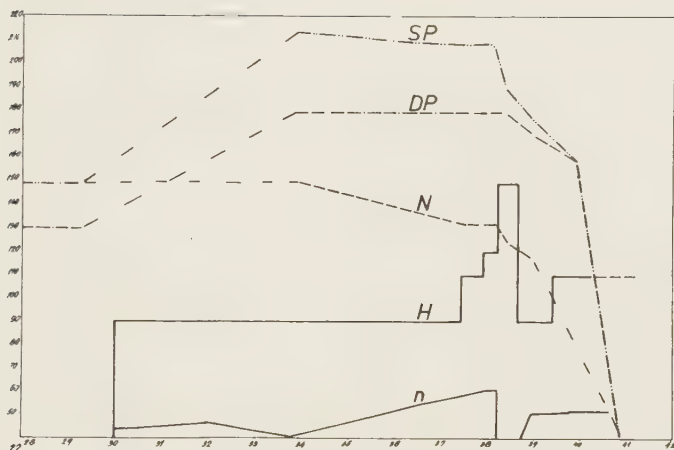


Abb. 15: Registrierung des Vers. 15 (Schema)

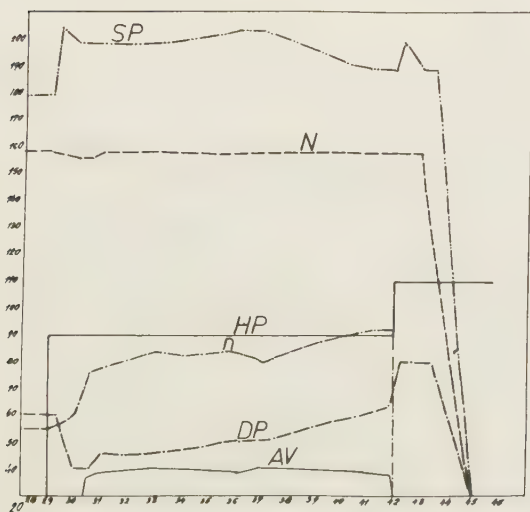


Abb. 16: Registrierung des Vers. 16 (Schema)

Versuch 15 (Abb. 15):

Nach einem Anfangsdruck von 90 mmHg, der längere Zeit gehalten wird, erfolgt eine rasche Steigerung auf 150 mmHg. Dabei tritt Atemstillstand ein, der Hirndruck wird auf 90 mmHg gesenkt und dann noch einmal auf 110 mmHg gesteigert. Der Blutdruck steigt weit über den Hirndruck auf ein Maximum von 215/180 mmHg an und hält sich auf diesem Niveau trotz weiterer Hirndrucksteigerung. Der Mitteldruck fällt nach dem Atemstillstand stark ab und wird auch durch weitere Hirndrucksteigerung nicht aufgehalten. Die Pulsfrequenz fällt deutlich gegenüber der Ausgangsfrequenz ab. Die Atemfrequenz steigt bis zum Maximum an und hat nach dem Atemstillstand ein niedrigeres Niveau. Der Versuch ist nach 11 min beendet.

Periodische Atmung und Blutdruckwellen: keine.

Lungenbefund: Makroskopisch starkes Lungenödem.

Atelektasen.

Mikroskopisch starke kapillare Hyperämie.

Versuch 16 (Abb. 16):

Bei diesem Versuch gelang es, den Katheter durch die Carotis bis in die linke Herzkammer vorzuschieben. So konnte der enddiastolische Druck gemessen werden. - Der Hirndruck wird auf 90 mmHg gehalten, bei Steigerung auf 110 mmHg kommt es zum irreversiblen Atemstillstand. Nach 15 min ist der Versuch beendet. Die sehr hohe Ausgangssystole von 180 mmHg steigt bei Einsetzen des Hirndrucks bis auf 205 mmHg an, fällt dann leicht ab, steigt bei Hirndrucksteigerung auf 110 mmHg nochmals leicht an, um dann plötzlich abzufallen. Der relativ hohe enddiastolische Druck fällt bei Hirndruckbeginn ab und steigt dann langsam, nach der zweiten Hirndruckerhöhung mit Atemstillstand steil

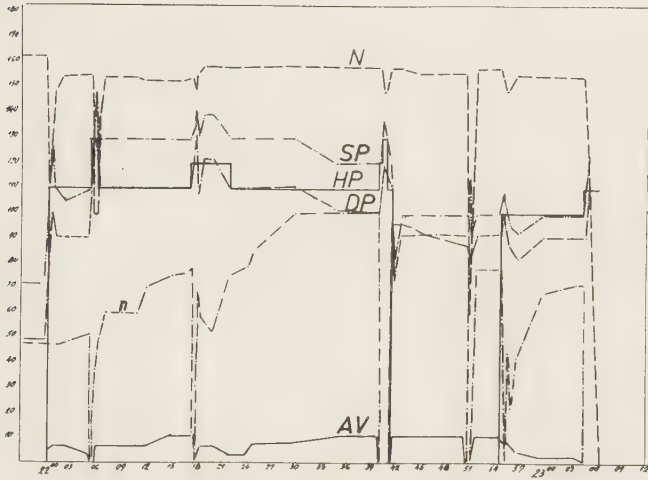


Abb. 17: Registrierung des Vers. 18 (Schema)

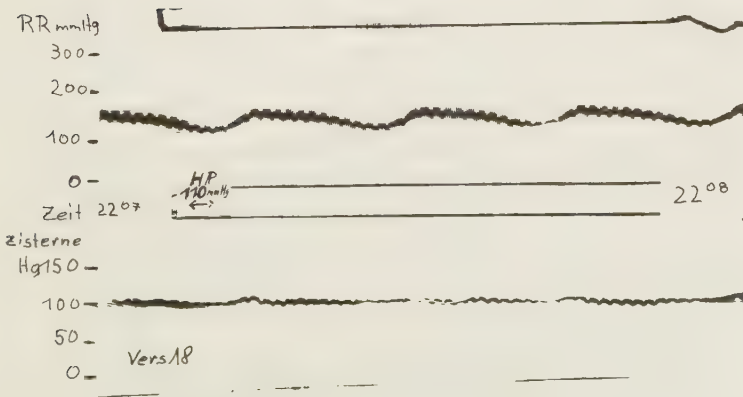


Abb. 18: Abschnitt der Originalkurve von Vers. 18 bei 22:07 h. Untere Kurve: Druck in der zisterna magna (mmHg)

an, um bald darauf plötzlich abzufallen. Die Pulsfrequenz bleibt während der ganzen Versuchsdauer etwa gleich. Die Atemfrequenz steigt bis zur zweiten Hirndruckerhöhung an. Das Atemzugvolumen hält sich auf gleicher Höhe (abgesehen von der Steigerung gegenüber dem Ausgangswert).

Periodische Atmung und Blutdruckwellen: keine

Lungenbefund: Makroskopisch starkes Ödem. Atelektasen.
Mikroskopisch starke kapillare Hyperämie.

Versuch 17:

Kontrollversuch. Alle Eingriffe und Fesselung wie bei den anderen Versuchen, aber keine Hirndruckerhöhung oder Vagotomie. Tod durch Formalininjektion. Kreislauf- und Atemwerte zeigten keine Veränderungen. Keine periodische Atmung oder Blutdruckwellen, keine Lungenveränderungen.

Versuch 18 (Abb. 17):

Der Anfangshirndruck beträgt 110 mmHG, auf diesen Druck werden drei kurze Druckstöße von 130 und ein etwas längerer von 120 mmHg aufgesetzt. Es folgt eine längere Druckpause, die nur von einem Druckstoß von 110 mmHg unterbrochen ist. Dann wird der Hirndruck wieder auf 100 mmHg erhöht. Eine letzte Steigerung auf 110 mmHg führt nach 66 min Versuchsdauer zum endgültigen Atemstillstand. Der Blutdruck hält sich während der ersten Druckphase dicht an den Hirndruck und erreicht ein Maximum von 140/120 mmHg. Nach diesem Maximum besteht eine Tendenz zum Abfall, die sich in der Druckpause fortsetzt. Der Druckstoß in der Druckpause vermag den Blutdruck nicht mehr so stark zu steigern. In der letzten Druckphase liegt der Blutdruck dicht über oder unter dem Hirndruck, um nach dem letzten Druckstoß

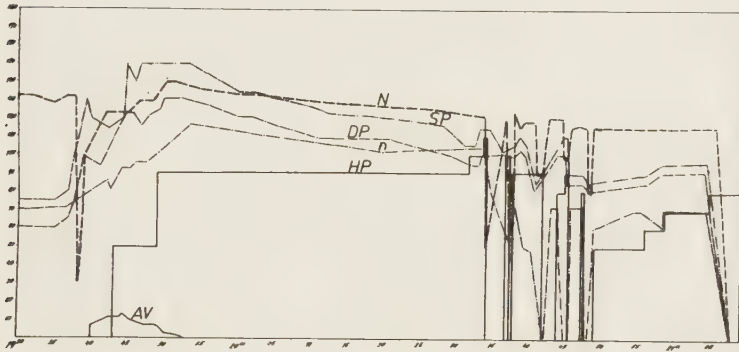


Abb. 19: Registrierung des Vers. 19 (Schema)

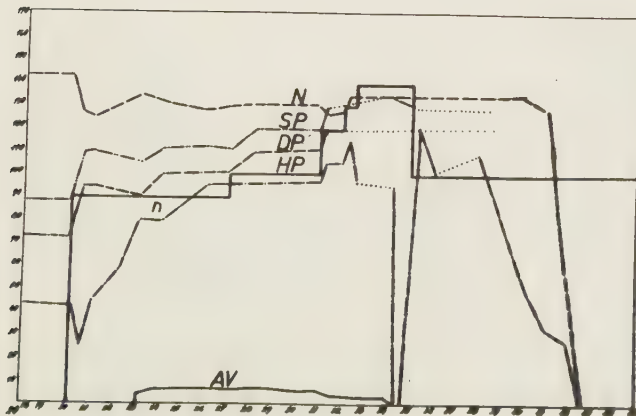


Abb. 20: Registrierung des Vers. 20 (Schema)

plötzlich abzufallen. Die Atemfrequenz zeigt bis zum Beginn des Blutdruckabfalls eine ansteigende Tendenz, um dann ebenfalls bis zum Ende des Versuchs insgesamt abzufallen. Der Puls zeigt, bis auf stärkere Depressionen bei den Atemstillständen, ein gleichbleibendes Niveau. Das erhöhte Atemzugvolumen fällt gegen Ende des Versuchs ab.

Periodische Atmung und Blutdruckwellen:

Von 22⁰¹ - 22⁰⁴ h ist eine Blutdruckwelle von 10 sec Phasenlänge zu beobachten. Die Atmung ist unregelmäßig, mit Normalisierung der Atmung hört die Welle auf. Nach dem Hirndruckimpuls um 22⁰⁶ h beginnt wieder eine Blutdruckwelle von 10 - 14 sec Phasenlänge. Dabei liegen regelmäßig 2 sec lange Atempausen im aufsteigenden Schenkel, gleichzeitig bleiben auch die Pulsierungen des synchron gemessenen Zisternendrucks aus. Ab 22⁰⁷ h (Abb. 18) beträgt die Phasenlänge 15 sec. Um 22¹⁵ h verschwindet die Blutdruckwelle.

Lungenbefund: Makroskopisch kein Ödem. Atelektase.
Mikroskopisch fast keine kapillare
Hyperämie.

Versuch 19 (Abb. 19):

Der Hirndruck beginnt mit einem kurzen Anfangsimpuls von 90 mmHg, nach einer Druckpause wird schnell von 50 auf 90 mmHg gesteigert und dieser Druck längere Zeit beibehalten. Dann wird weiter zu einem kurzen Maximum von 110 mmHg erhöht. Es folgen mehrere Druckstöße von 0 auf 90 mmHg. Dann wird noch einmal stufenförmig von 50 auf 80 mmHg gesteigert. Dabei tritt endgültiger Atemstillstand und Ende des Versuchs (84 min nach Beginn) ein. Der Blutdruck wird schon durch den ersten Druckimpuls stark hochgetrieben, liegt dann weit über dem Hirndruck und erreicht ein Maximum von 150/122 mmHg.

Dann fällt er immer weiter bis zum Ende ab. Die wiederholten Druckstöße und Pausen beeinflussen den Blutdruck zwar, jedoch halten sie den Verlauf nicht auf. Die Pulsfrequenz zeigt beim Atemstillstand jeweils starken Abfall, insgesamt zeigt sie bis zum Blutdruckmaximum eine gewisse Steigerung, um dann kontinuierlich abzufallen. Die Atemfrequenz steigt bis kurz nach dem Blutdruckmaximum an und fällt dann bis zum Ende stärker ab. Das Atemzugvolumen ist nur zu Beginn stark erhöht.

Periodische Atmung und Blutdruckwellen: keine

Lungenbefund: Makroskopisch starkes Ödem. Atelektasen.

Mikroskopisch starke kapillare Hyperämie.

Versuch 20 (Abb. 20):

Der Anfangshirndruck von 90 mmHg wird in mehreren Stufen bis auf 140 mmHg gesteigert, dann wird er wegen Atemstillstand auf 100 mmHg abgesenkt. Der Blutdruck folgt dem Hirndruck, übersteigt ihn kaum und erreicht ein Maximum von 130/120 mmHg. (Teilweise war der Papiertransport ausgefallen). Die Atemfrequenz steigt mit dem Hirndruck steil an und fällt dann später stark ab. Versuchsende nach 23 min. Der Puls zeigt gleichbleibendes Niveau, das jedoch unter der Ausgangsfrequenz liegt. Das Atemzugvolumen fällt nach dem Blutdruckmaximum ab.

Periodische Atmung und Blutdruckwellen: keine

Lungenbefund: Makroskopisch starkes Lungenödem.

Atelektasen.

Mikroskopisch starke kapillare Hyperämie.

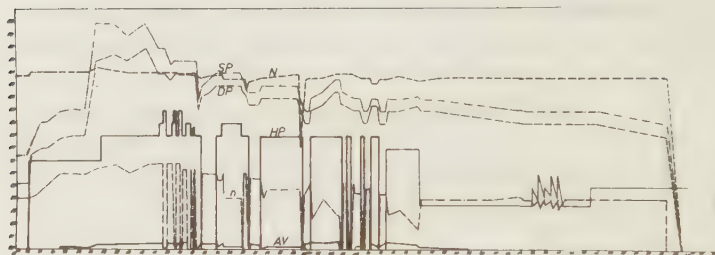


Abb. 21: Registrierung des Vers. 21 (Schema)

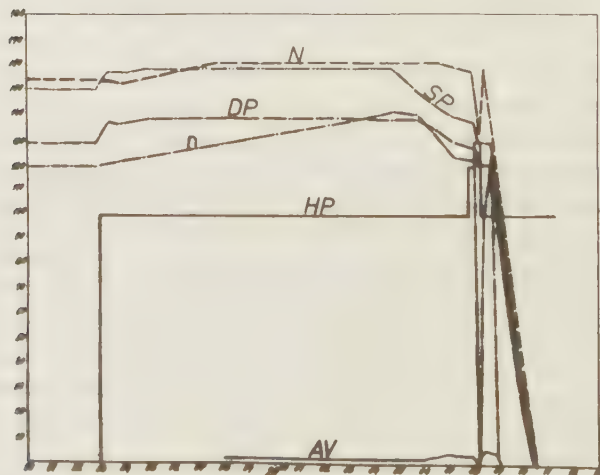


Abb. 22: Registrierung des Vers. 22 (Schema)

Versuch 21 (Abb. 21):

Der Hirndruck wird von einem Ausgangsdruck von 90 mmHg in 2 Stufen auf das Maximum von 130 mmHg, das aus mehreren Druckstößen besteht, erhöht, später auf ein allgemeines Niveau von 110 mmHg eingestellt, das von Druckpausen unterbrochen ist, und hat zuletzt eine Höhe von 55 - 70 mmHg. Der Blutdruck steigt steil und weit über das Hirndruckniveau an bis zu einem Maximum von 200/175, dann folgt ein kontinuierlicher Abfall bis zum Versuchsende (100 min nach Beginn, damit längster Versuch). Der bei den häufigen Atemstillständen dieses Versuchs immer wieder gesenkte und erhöhte Hirndruck beeinflusst zwar den Blutdruck (Anstieg bei Hirndruck), hält jedoch den Blutdruckabfall nicht auf. Sägezahnartige kurze Druckstöße beeinflussen in der Abfallphase zwar die Atemfrequenz, aber nicht den Blutdruck. Die Atemfrequenz steigt (relativ wenig) bis zu einem Maximum (im Blutdruckmaximum) an und fällt dann langsam bis zum Ende ab, unterbrochen von Atemstillständen und immer kürzer werdenden Wiederanstiegen in den Druckpausen. Das Atemzugvolumen ist unregelmäßig und fällt gegen Versuchsende ab. Der Puls bleibt über die ganze Versuchsdauer etwa gleich.

Periodische Atmung und Blutdruckwellen: keine

Lungenbefund: Makroskopisch kein Ödem, kaum Atelektasen.
Mikroskopisch geringe kapillare Hyperämie.

Versuch 22 (Abb. 22):

Der Ausgangshirndruck von 100 mmHg wird längere Zeit beibehalten und dann schnell auf ein Maximum von 130 mmHg gesteigert; wegen des eintretenden Atemstillstandes wird wieder auf 100 mmHg gesenkt. Der hohe Ausgangsblutdruck erhöht sich nur wenig, erreicht ein Maximum von 160/140 mmHg und behält diese Höhe einige Zeit bei, bis er plötzlich stark abfällt. Der maximal erhöhte Hirn-

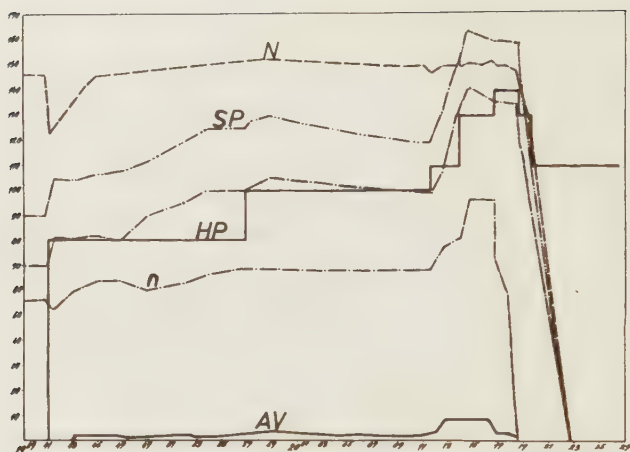


Abb. 23: Registrierung des Vers. 23 (Schema)

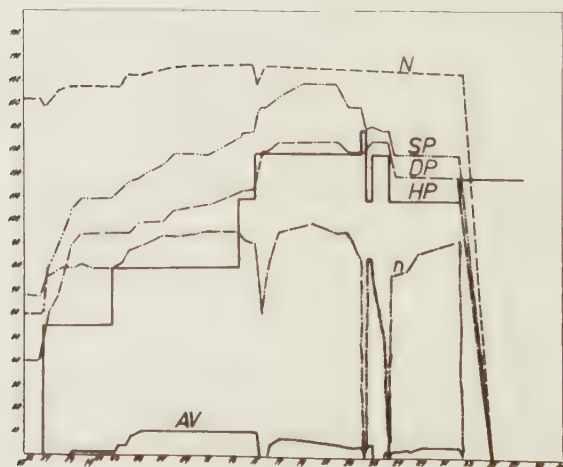


Abb. 24: Registrierung des Vers. 24 (Schema)

druck hält den Abfall nicht auf. Trotz Senkung des Hirndruckniveaus erfolgt bald der endgültige Atemstillstand (Versuchsdauer 17 min). Der Puls zeigt außer einer Depression beim Atemstillstand ein nahezu gleichbleibendes Niveau mit geringer Steigerung im Anfang. Die Atemfrequenz steigt bis zum Blutdruckabfall an und fällt dann stark ab. Das Atemzugvolumen hat sein Maximum in der Abfallphase.

Periodische Atmung und Blutdruckwellen: keine

Lungenbefund: Makroskopisch Lungenödem. Atelektasen.

Mikroskopisch kapillare Hyperämie.

Versuch 23 (Abb. 23):

Der Ausgangshirndruck von 90 mmHg wird in mehreren Stufen bis zu einem Maximum von 140 mmHg gesteigert und dann schnell auf 110 mmHg gesenkt. Der Blutdruck steigt mit dem Hirndruck zusammen an, wobei er kaum darüber liegt und erreicht ein Maximum von 164/140 mmHg. Nach Atemstillstand beim maximalen Hirndruck fällt der Blutdruck trotz Hirndrucksenkung steil ab. Versuchsdauer 44 min. Die Atemfrequenz steigt parallel mit dem Blutdruck an und erreicht gleichzeitig ihr Maximum. Im maximalen Hirndruck fällt sie steil bis zu völligem Atemstillstand ab. Der Puls zeigt ein gleichbleibendes Niveau. Das Atemvolumenmaximum fällt etwa mit den anderen Maxima zusammen.

Periodische Atmung und Blutdruckwellen: keine

Lungenbefund: Makroskopisch starkes Lungenödem.

Atelektasen.

Mikroskopisch kapillare Hyperämie.

Versuch 24 (Abb. 24):

Der Hirndruck wird in Stufen von 55 mmHg auf ein Maximum von 140 mmHg erhöht. Danach erfolgt eine Hirndrucksenkung. Es kommt zum endgültigen Atemstillstand, als

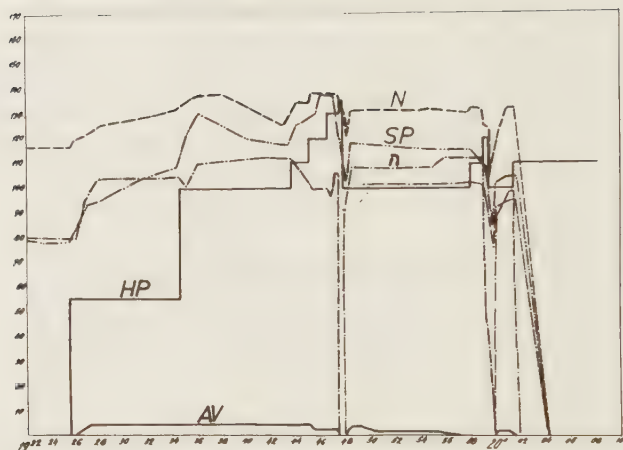


Abb. 25: Registrierung des Vers. 25 (Schema)

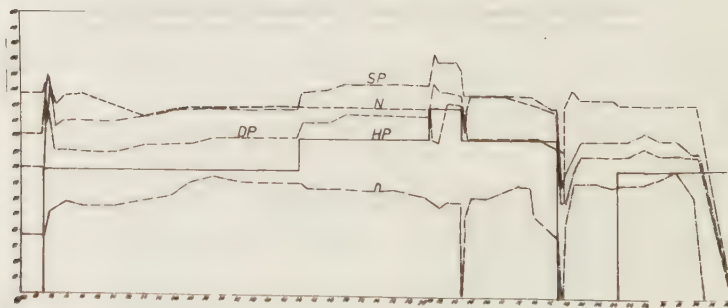


Abb. 26: Registrierung des Vers. 26 (Schema)

der Hirndruck wieder etwas gesteigert wird (bis in Höhe des inzwischen abgesunkenen Blutdrucks). Versuchsdauer 40 min. Der Blutdruck steigt mit dem Hirndruck an, liegt anfangs deutlich darüber, später dicht am Hirndruck und erreicht dann ein Maximum von 160/135 mmHg. Darauf sinkt er trotz erhöhten Hirndrucks immer weiter ab. Die Atemfrequenz steigt an, ihr Maximum liegt im Blutdruckgipfel, sie fällt mit dem Blutdruck zusammen ab, steigt aber final, bei Senkung des Hirndrucks, wieder deutlich an. Die Pulsfrequenz steigt zu Beginn an und hält sich etwa auf dieser Höhe. Das Atemzugvolumen zeigt ein Maximum in der Anstiegsphase und fällt dann leicht ab.

Periodische Atmung und Blutdruckwellen: keine

Lungenbefund: Makroskopisch kein Lungenödem. Kaum Atelektasen.

Mikroskopisch kapillare Hyperämie.

Versuch 25 (Abb. 25):

Der Hirndruck wird in Stufen von 55 mmHg bis zu einem Maximum von 135 mmHg erhöht, dann wieder auf 100 mmHg abgesenkt, nach 10 min wieder auf 120 mmHg gesteigert und wegen eingetretenen Atemstillstandes wieder abgesenkt. Nachdem der Hirndruck wieder etwas erhöht wird (über den Blutdruck hinaus) kommt es zum endgültigen Atemstillstand. Versuchsdauer 39 min. Der Blutdruck steigt mit dem Hirndruck an, übersteigt ihn anfangs deutlich, zeigt dann jedoch eine abfallende Tendenz und liegt dicht am Hirndruck. Erneute Steigerung des Hirndrucks beeinflusst den Blutdruck nicht mehr. Die Atemfrequenz steigt an, fällt jedoch schon im Blutdruckmaximum wieder ab, steigt dann wieder leicht an, und fällt dann nach der letzten Hirndrucksteigerung endgültig ab. Der Puls zeigt in der Anstiegsphase des Blutdrucks seine höchsten Werte und behält später ein etwas niedrigeres Niveau bei.

Das Atemzugvolumen fällt gegen Ende des Versuchs ab.

Periodische Atmung und Blutdruckwellen: keine

Lungenbefund: Makroskopisch kein Lungenödem.

Atelektasen.

Mikroskopisch kapillare Hyperämie.

Versuch 26 (Abb. 26):

Der Hirndruck wird langsam, stufenweise auf ein Maximum von 120 mmHg erhöht. Als Atemstillstand eintritt, wird er auf ein niedrigeres Niveau und dann auf 0 abgesenkt. Eine Wiedererhöhung auf 80 mmHg führt nach einiger Zeit zum Atemstillstand. Versuchsdauer 88 min. Der Blutdruck zeigt eine starke Anfangsschwankung, steigt dann deutlich über den Hirndruck an und erreicht ein Maximum von 155/135 mmHg. Hier liegt der Blutdruck nur noch wenig über dem Hirndruck und liegt auch weiter dicht daran, nachdem dieser gesenkt wurde. Der Blutdruck zeigt nun weiter eine abfallende Tendenz bis zum Versuchsende. Die Atemfrequenz erreicht in der Anstiegsphase ihr erstes Maximum, fällt dann bei Erhöhung des Hirndrucks leicht ab, um bei Erniedrigung des Hirndrucks wieder deutlich anzusteigen. Erst kurz vor Versuchsende fällt sie endgültig ab. Die Pulsfrequenz fällt anfangs leicht ab, bleibt dann auf gleichem Niveau, um in der Abstiegsphase des Blutdrucks wieder die Ausgangshöhe zu erreichen und zu halten.

Periodische Atmung und Blutdruckwellen:

Zu Beginn der Hirndruckerhöhung tritt eine gedämpfte Blutdruckschwankung (4 Ausschläge) von 15 sec Phasenlänge und hoher Amplitude auf (Abb. 27).

Im aufsteigenden Schenkel jeweils für 3 sec Atemstillstand. 20⁰¹ h nach Hirndruckerhöhung (in Nähe des Blutdrucks) beginnt eine Blutdruckwelle mit 15 sec

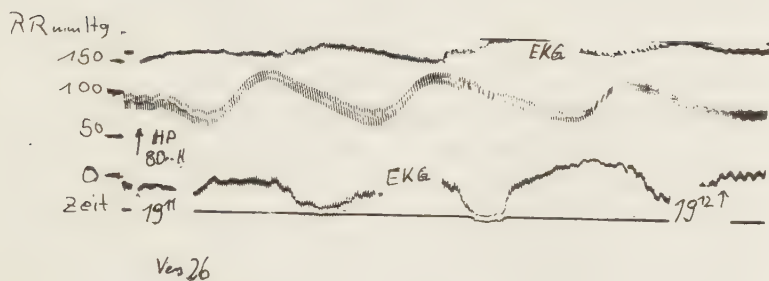


Abb. 27: Abschnitt der Originalkurve von Vers. 26 bei 19¹¹ h.

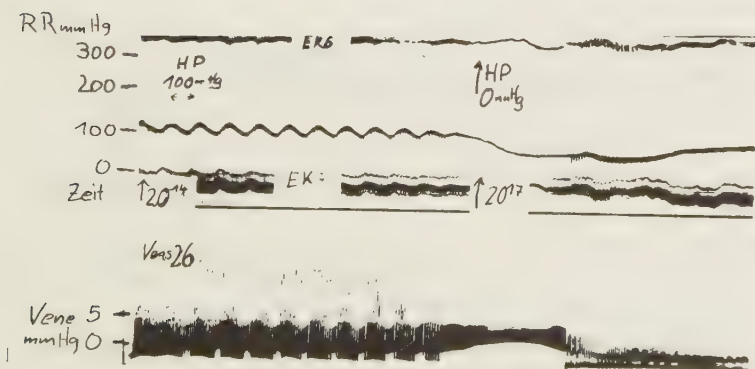


Abb. 28: Abschnitt der Originalkurve von Vers. 26 bei 20¹⁴ h.

Phasenlänge. Die Atemfrequenz zeigt rhythmische Schwankungen (Verlangsamung auf dem Wellengipfel). Die Blutdruckwelle wird durch einen Atemstillstand unterbrochen und setzt nach Hirndrucksenkung (Blutdruck weiter dicht über dem Hirndruck) wieder ein. Im ansteigenden Schenkel der Blutdruckwelle verlangsamt sich die Atemfrequenz bis zum Atemstillstand (entsprechend zeigt sich ein wellenförmiger Verlauf des Atemzugvolumens). Der Mitteldruck der Welle fällt nun zunehmend ab, in der Form, daß der Abfall des Blutdrucks nach dem Gipfel zunehmend tiefer wird und der aufsteigende Schenkel geringere Steigung besitzt. Es tritt vorübergehend Atemstillstand auf (Abb. 28), die Blutdruckwelle verschwindet und tritt später nicht wieder auf.

Lungenbefund: Makroskopisch Lungenödem. Atelektase.

Mikroskopisch kapillare Hyperämie.

Versuch 27 (Abb. 29):

Der Hirndruck wird von einem Ausgangsdruck von 90 mmHg in 2 Stufen auf das Maximum von 120 mmHg erhöht. Dabei tritt Atemstillstand ein, der Hirndruck wird auf Null gesenkt und nach einer Pause von 2 min wieder auf 110 erhöht. Danach tritt innerhalb kurzer Zeit Atemstillstand ein. (Versuchsdauer 40 min). Der Blutdruck steigt, nachdem er kurze Zeit dicht am Hirndruck liegt, stark über den Hirndruck hinaus an.

Bei der nächsten Hirndruckerhöhung läßt sich jedoch nur noch eine geringe weitere Steigerung bis zum Maximum von 150/120 mmHg erreichen. Der Blutdruck beginnt abzufallen und liegt dicht über dem Hirndruck. Beim maximalen Hirndruck setzt Atemstillstand ein,

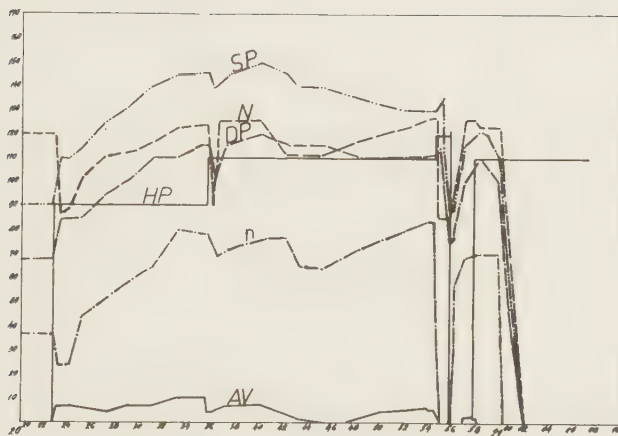


Abb. 29: Registrierung des Vers. 27 (Schema)

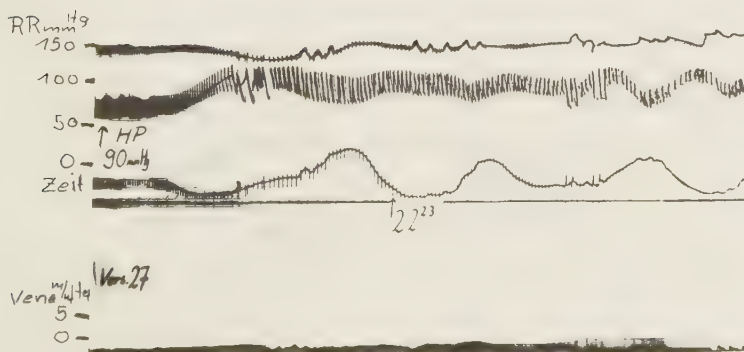


Abb. 30: Abschnitt der Originalkurve von Vers. 27
bei 22²³ h.

und der Blutdruck fällt nach geringer Steigerung steil ab. In der Druckpause steigt er nicht mehr zur vorherigen Höhe an, fällt bei erneutem Hirndruck sofort wieder steil ab. Als er unter das Niveau des Hirndrucks sinkt, tritt der finale Atemstillstand ein. Die Atemfrequenz steigt parallel mit dem Blutdruck an, fällt dann etwas ab und steigt bis zum maximalen Hirndruck (in der Abfallsphase des Blutdrucks) zu einem 2. Maximum an. Nach dem Atemstillstand liegt die Atemfrequenz niedriger. Das Atemzugvolumen zeigt sein Maximum zu Beginn und fällt gegen Ende des Versuchs ab. Die Pulsfrequenz fällt zuerst stark ab, steigt dann parallel mit dem Blutdruck zu einem Maximum an (wenig über Ausgangshöhe), fällt mit dem Blutdruck wieder deutlich ab, steigt dann jedoch gegen Versuchsende zu einem 2. Maximum wieder an.

Periodische Atmung und Blutdruckwellen:

Zu Versuchsbeginn, solange der Blutdruck dicht am Hirndruck liegt, zeigt sich von 20²³ - 25 h (Abb. 30) eine unregelmäßige 10 sec-Welle. Im ansteigenden Schenkel treten Extrasystolen und Bradykardie auf. Die Atmung ist dabei periodisch und setzt jeweils im Gipfel und absteigenden Schenkel der Blutdruckwelle ein.

Lungenbefund: Makroskopisch kein Lungenödem.

Atelektasen.

Mikroskopisch kapillare Hyperämie.

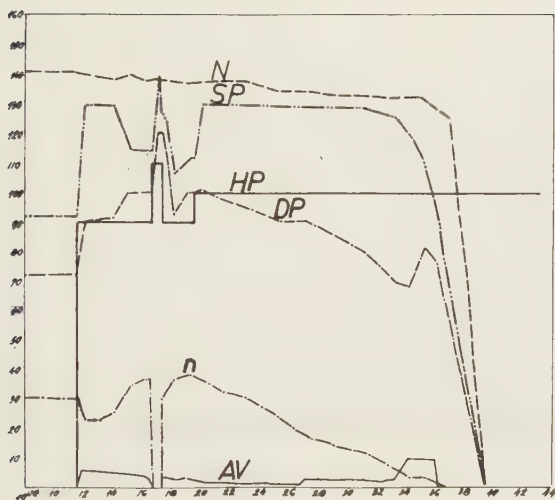


Abb. 31: Registrierung des Vers. 28 (Schema)

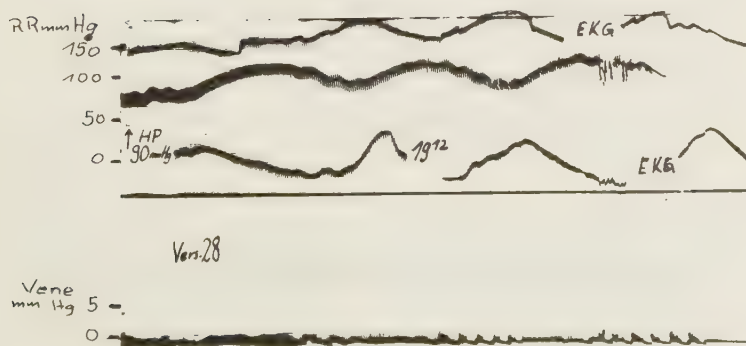


Abb. 32: Abschnitt der Originalkurve von Vers. 28
bei 19¹² h.



Abb. 33: Abschnitt der Originalkurve von Vers. 28
bei 19²⁷ h.

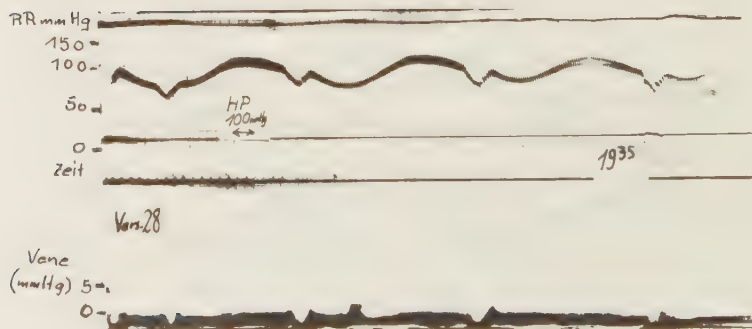


Abb. 34: Abschnitt der Originalkurve von Vers. 28
bei 19³⁵ h.

Versuch 28 (Abb. 31):

Vor der Hirndruckerhöhung wurde eine beidseitige, zervikale Vagotomie vorgenommen.

Der Ausgangshirndruck beträgt 90 mmHg. Er wird auf ein Maximum von 110 mmHg gesteigert und gleich wieder gesenkt (wegen Atemstillstand), die nächste geringere Steigerung auf 100 mmHg wird toleriert und bis zum endgültigen Atemstillstand (nach Absinken des Blutdrucks unter den Hirndruck) beibehalten. Versuchsdauer 30 min. Der Blutdruck steigt schnell an, liegt aber dicht am Hirndruck und erreicht im Hirndruckmaximum seine größte Höhe (140/120 mmHg). Dann fällt der Mitteldruck der Blutdruckwellen, die dicht über dem Hirndruck liegen, ab. Es erfolgt Atemstillstand, als der Blutdruck unter die Hirndruckhöhe absinkt. Die Atemfrequenz zeigt ein Maximum in der Anfangsphase, und sinkt dann kontinuierlich bis zum Ende ab. Die Pulsfrequenz bleibt während der ganzen Versuchsdauer etwa gleich. Das maximale Atemzugsvolumen liegt gegen Ende des Versuchs.

Periodische Atmung und Blutdruckwellen:

19¹² - 15 h (Abb. 32) tritt eine gedämpfte Blutdruckwelle von 20 sec Phasenlänge auf. Im aufsteigenden Schenkel der ersten Welle liegt ein Atemstillstand. Von 19¹⁸ - 20 h ist wieder eine 20 sec-Welle zu beobachten, dabei angedeutete Atemperiodik (der Amplitude). 19²³ - 35 h (Abb. 33 und 34) zeigt sich eine 22 sec-Welle mit jeweils 7 sec Atemstillstand im aufsteigenden Schenkel, dazwischen eine kontinuierlich abnehmende Zahl von Atemzügen (9 auf 5), 19³³ - 34 h nur noch 2 - 1 Atemzug im absteigenden Schenkel. Der Mitteldruck der Welle sinkt ab. Es kommt zum endgültigen Atemstillstand und Ende der Welle. Lungenbefund: Makroskopisch kein Ödem, kaum Atelektasen. Mikroskopisch kapillare Hyperämie.

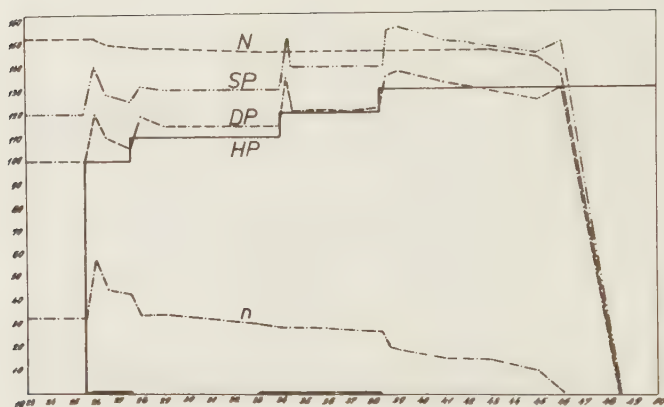


Abb. 35: Registrierung des Vers. 29 (Schema)

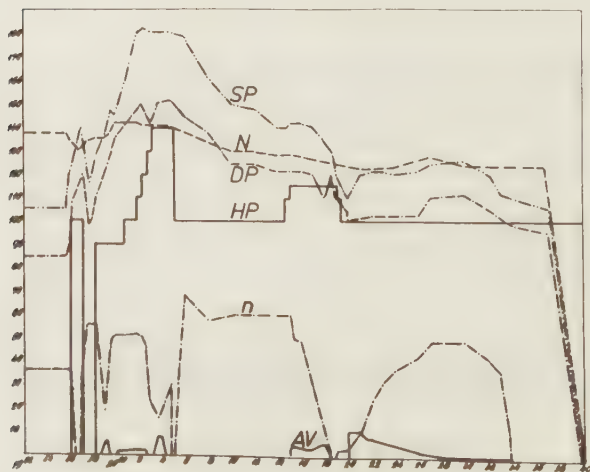


Abb. 36: Registrierung des Vers. 30 (Schema)

Versuch 29 (Abb. 35):

Vor Beginn der Hirndruckerhöhung wird eine beidseitige zervikale Vagotomie vorgenommen.

Der Hirndruck wird stufenweise von 90 mmHg auf 130 mmHg erhöht, und auf dieser Höhe belassen. Der Blutdruck steigt mit dem Hirndruck, ohne wesentlich über diesem zu liegen, bis zu einem Maximum von 155/135 mmHg an, fällt dann ab, steigt wieder leicht an, um beim Eintreten des endgültigen Atemstillstandes steil abzufallen. (Versuchsdauer 20 min). Der Puls sinkt zu Beginn leicht ab und behält dieses Niveau. Die Atemfrequenz steigt bei der ersten Druckerhöhung parallel mit dem Blutdruck an und fällt dann kontinuierlich bis zum Ende ab. Das Atemzugvolumen ist nur gering gesteigert.

Periodische Atmung und Blutdruckwellen:

Der Blutdruck zeigt eine deutliche gedämpfte Schwingung bei der Druckerhöhung um 19²⁵ h von 15 - 20 sec Phasenlänge, die auch bei den anderen Druckerhöhungen auftritt, aber kürzer ist. Keine Atemveränderungen.

Lungenbefund: Makroskopisch kein Lungenödem, kaum Atelektasen.

Mikroskopisch kapillare Hyperämie.

Versuch 30 (Abb. 36):

Vor Beginn der Hirndruckerhöhung beiderseitige zervikale Vagotomie.

Der Anfangshirndruck wird impulsartig auf 100 mmHg gesteigert und nach 60 sec wieder auf 0 gesenkt. Nach weiteren 60 sec wird der Hirndruck stufenweise schnell auf ein Maximum von 140 mmHg erhöht und bei Atemstillstand auf ein gleichbleibendes Niveau von 100 mmHg gesenkt, das nur von einer kürzeren Druckerhöhung auf 115 mmHg unterbrochen ist. Der Blutdruck steigt mit

dem Hirndruck an, übertrifft diesen und erreicht ein Maximum von 185/150 mmHg um dann bei Senkung des Hirndrucks stark abzufallen, bis er das Niveau des Hirndrucks erreicht. Versuchsdauer 45 min. Die Atemfrequenz erreicht ein erstes Maximum in der Anstiegsphase des Blutdrucks und ein weiteres bei Senkung des Hirndrucks. Bei erneuter Erhöhung des Hirndrucks fällt die Atemfrequenz steil ab, um nach der Senkung des Hirndrucks wieder anzusteigen, ohne jedoch die vorherige Höhe zu erreichen. Die Pulsfrequenz steigt anfänglich leicht an, um dann im Laufe der Abstiegsphase des Blutdrucks deutlich unter die Ausgangshöhe abzufallen. Das Atemzugvolumen fällt gegen Ende des Versuchs ab.

Periodische Atmung und Blutdruckwellen: keine

Lungenbefund: Makroskopisch Lungenödem, Atelektasen.

Mikroskopisch kapillare Hyperämie.

Versuch 31 und 32:

Kontrollversuche mit allen Eingriffen, die auch bei den anderen Versuchen vorgenommen wurden, jedoch ohne Hirndruckerhöhung und Vagotomie. Versuchsdauer 1,5 - 2 Stunden. Bei den registrierten Werten keine wesentlichen Veränderungen.

Lungenbefund: Kein Ödem, Atelektase oder Hyperämie.

Versuch 33 (Abb. 37):

Vor Erhöhung des Hirndrucks wurde eine beiderseitige zervikale Vagotomie vorgenommen.

Der Anfangshirndruck von 100 mmHg wurde bis zum Atemstillstand beibehalten, dann auf 0 abgesenkt. Es folgte noch einmal ein Impuls von 90 mmHg, nach 8 min wurde ein Hirndruck von 80 mmHg eingestellt. Der Blutdruck

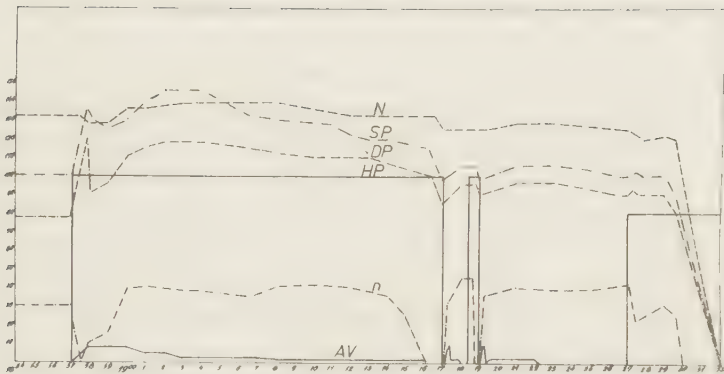


Abb. 37: Registrierung des Vers. 33 (Schema)

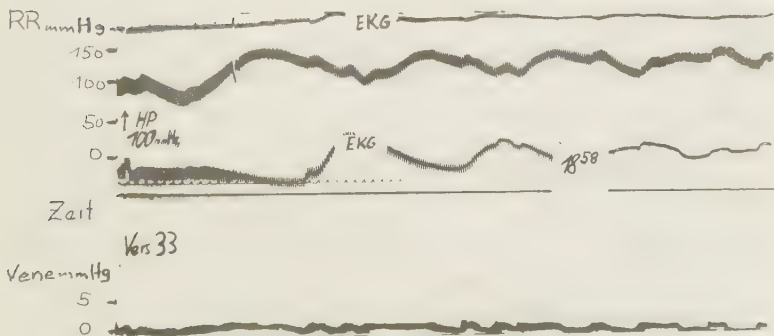


Abb. 38: Abschnitt der Originalkurve von Vers. 33
bei 18⁵⁸ h.

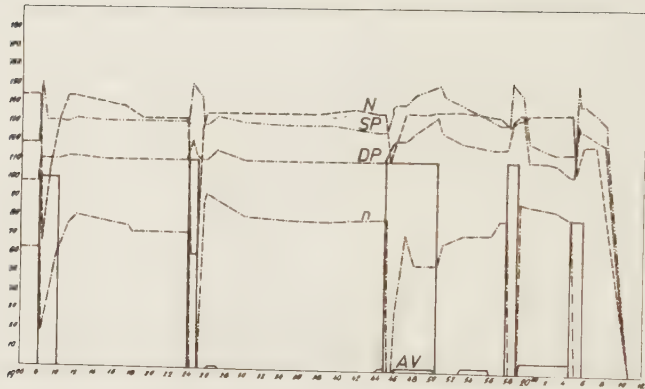


Abb. 39: Registrierung des Vers. 34 (Schema)

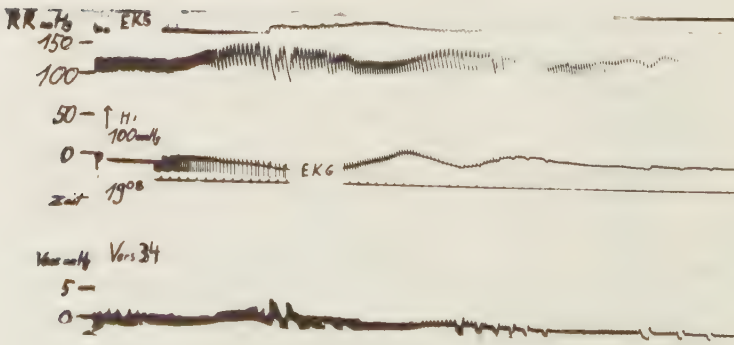


Abb. 40: Abschnitt der Originalkurve von Vers. 34
bei 19⁰⁸ h.

stieg, nachdem er zuerst 4 sec lang um 20 mmHg abgefallen war, auf eine maximale Höhe von 145/118 mmHg an und sank dann kontinuierlich ab. Versuchsdauer 35 min. Der Puls stieg leicht an und fiel dann unter das Ausgangsniveau ab. Die Atemfrequenz stieg leicht an und hielt sich auf dieser Höhe, von einzelnen Atemstillständen und Verlangsamungen zu Anfang und zu Ende der ersten und der zweiten Hirndruckerhöhung abgesehen. Das Atemzugvolumen zeigte ein Maximum zu Beginn des Versuchs.

Periodische Atmung und Blutdruckwellen:

Nach dem primären leichten Blutdruckabfall folgte eine gedämpfte 15 sec-Welle (Abb. 38) (4 Ausschläge) mit je 2 Atemzügen im absteigenden Schenkel.

Lungenbefund: Makroskopisch kein Ödem, kaum Atelektasen.

Mikroskopisch geringe kapillare Hyperämie.

Versuch 34 (Abb. 39):

Der Hirndruck wurde in Form von 1 - 5 min langen Impulsen in Abständen von 6 - 18 min auf 100 - 110 mmHg (zuletzt 80 mmHg) erhöht. Der Blutdruck stieg bei dem Druckimpuls an und fiel wieder auf ein mittleres Niveau, das über dem Ausgangsblutdruck lag, ab. Bei einem längeren Impuls stieg der Blutdruck nachhaltiger an (maximal 150/133 mmHg) und fiel langsamer wieder ab. Auch der letzte Impuls führte zu einer ähnlich hohen Blutdrucksteigerung, löste jedoch irreversiblen Atemstillstand aus. Versuchsdauer 60 min. Die Pulsfrequenz zeigte einen leichten Abfall, hielt sich dann aber auf diesem Niveau. Die Atemfrequenz stieg an und hielt sich meist auf der erreichten Höhe. Das Atemzugvolumen verhielt sich unregelmäßig.

Periodische Atmung und Blutdruckwellen:

Bei der ersten Drucksteigerung bildete sich kurze Zeit

eine Blutdruckwelle von 15 sec Phasenlänge aus mit Atemstillstand im aufsteigenden Schenkel (Abb. 40).

Lungenbefund: Makroskopisch kein Ödem. Kaum Atelektasen.

Mikroskopisch geringe kapillare Hyperämie.

c) Zusammenfassung der Befunde

I. Makroskopischer und mikroskopischer Lungenbefund

Nach Hirndruckversuchen wurde in vielen Fällen bei Sektion des Versuchstieres makroskopisch sichtbares Lungenödem (reichlich schaumig seröse, teils rötliche Flüssigkeit in den Bronchien und von der Schnittfläche abfließend) gefunden. Häufig fanden sich auch fleckförmige Atelektasen der Lunge (eingesunkene, dunkelrote Bezirke verschiedener Größe und Verteilung), gelegentlich waren in den Randbezirken auch Emphysemläschen zu sehen.

Auch in den Bezirken, in denen sich keine Atelektasen fanden, hatte die Lunge oft (besonders bei Lungenödem) ein dunkel-marmoriertes Aussehen, das Bild der akuten Blutstauung.

Mikroskopisch fand sich in den Fällen von Lungenödem eine starke kapillare Hyperämie der Lunge (Kapillaren prall mit Erythrocyten gefüllt, stellenweise mit Austritt von Erythrocyten in die Alveole). In den Alveolen zeigte sich dabei eine (nicht immer sichtbare) feine netzförmige Zeichnung, die sich nur schwach anfärben ließ, außerdem konnte man in den Alveolen zahlreiche abgelöste Alveolardeckzellen sehen. Die atelektatischen bzw. emphysematösen Bezirke wurden wegen ihrer ungleichförmigen Verteilung durch den Schnitt nicht immer getroffen.

Atelektasen und kapillare Hyperämie waren bei den Fällen ohne Lungenödem weniger ausgeprägt oder gar nicht vorhanden. Die Lungen der Kontrolltiere zeigten eine gleichmäßig blaßrosa Farbe, enthielten keine Ödemflüssigkeit und waren histologisch unauffällig.

II. Zusammentreffen von pathologischem Lungenbefund und Atem-Blutdruck-Periodik

Da eine Ursache des Lungenödems bei Hirndruck aus dem Versuchsablauf nicht sofort zu erkennen ist (die Varianz der einzelnen Verlaufsformen bei den Hirndruckversuchen ist zu groß), werden die Lungenbefunde zum Vergleich in die untenstehenden Gruppen I - VI (Tab. 5) eingeteilt. So läßt sich das Zusammentreffen mit dem Nebenfund periodische Atmung und Blutdruckwelle und der Einfluß der Vagotomie besser überblicken. Aus der tabellarischen Gegenüberstellung lassen sich folgende Feststellungen treffen:

Häufigkeit der Lungenbefunde:

In 10 von 25 Versuchen trat makroskopisch sichtbares Lungenödem auf (40%), davon in 6 Fällen starkes Lungenödem.

In allen Fällen von Lungenödem bestand kapillare Hyperämie, davon in 4 Fällen stark ausgeprägt.

In allen Fällen von Lungenödem fanden sich Atelektasen (100%).

Bei 2 Fällen von Lungenödem traten periodische Atmung und Blutdruckwellen auf. Bei diesen beiden Fällen von Lungenödem traten die niedrigsten Pulsfrequenzen (240 und 200/min) zum Zeitpunkt des maximalen Blut-

drucks im Vergleich zu allen anderen Ödemfällen (mittlere Pulsfrequenz im maximalen Blutdruck = 278/min) auf.

In einem Fall von Lungenödem war eine Vagotomie vorausgegangen. In diesem Fall war die typische Wirkung der Vagotomie (Senkung der Atemfrequenz, Förderung von Blutdruckwellen,) weniger ausgeprägt.

In 15 von 25 Versuchen trat kein Lungenödem auf (60%).

In 9 Fällen fand sich kapillare Hyperämie der Lunge (60% der Fälle ohne Lungenödem).

In 9 Fällen fanden sich Atelektasen (60%), in 6 Fällen waren sie kaum oder gar nicht vorhanden (40%).

Bei 10 Fällen traten Blutdruckwellen auf (66,6%), bei 6 Fällen trat periodische Atmung auf (40%).

In 3 Fällen war eine Vagotomie vorausgegangen (20%).

Noch deutlicher werden die Unterschiede bei Berücksichtigung der Stärke des Ödems und der kapillaren Hyperämie:

Starkes Lungenödem hat auch häufig starke kapillare Hyperämie.

Alle anderen Fälle mit Kapillärhyperämie aber ohne Ödem haben keine so starke kapillare Hyperämie, sondern nur mittelgradige oder geringe.

Fälle ohne kapillare Hyperämie und ohne Lungenödem zeigen seltener deutliche Atelektasen (in der Hälfte der Fälle sind diese kaum ausgeprägt), beim Lungenödem zeigten sich immer Atelektasen. Die Fälle mit kapillarer Hyperämie aber ohne Lungenödem nehmen eine Zwischenstellung ein.

Tabelle 5

	Vers. Nr.	Makroskopisch L.Ö.	Atelekt.	Mikroskopisch kap.Hyperämie	RR-Wellen	P.A.	V.T.
stark I	9	stark	ja	ja	ja	ja	
	15	"	"	ja, stark			
	16	"	"	" "			
	19	"	"	" "			
	20	"	"	" "			
	23	"	"	"			
6 Fälle starkes L.Ö., 6xAt. 6xkap.Hyp. (4xstark) 1xRR-W. 1xP.A.							
II			100%				
	11	L.Ö.	Atel.	ja			
	22	"	"	"			
	26	"	"	"	ja	ja	
	30	"	"	"			ja
4 Fälle L.Ödem 4xAtel. 4xkap.Hyp. 1xRR-W. 1xP.A. 1xV.T.							
alle	L.Ö.III	10Fälle L.Ödem	10xAtel.	10xkap.Hyp. (4xstark)	2xRR-W.	2xP.A.	1xV.T.
allein kap. Hyp. IV	7	kein	ja	ja	ja	Seufz.	
	8	"	"	"	"	"	
	10	"	"	"			
	12	"	"	"			
	24	"	kaum	"			
	25	"	ja	"			
	27	"	"	"	"	P.A.	
	28	"	kaum	"	"	"	ja
	29	"	"	"	"	"	"
9 Fälle kein L.Ö., 6xAt., 9xkap.Hyp. 5xRR-W. 2xP.A. 2xV.T.							
kein L.Ö. keine V kap. Hyp.	5	kein	ja	keine	ja	ja	
	14	"	"	"	"		
	18	"	"	"	"	"	
	21	"	kaum	"			
	33	"	"	"	"	"	ja
	34	"	"	"	"	"	
6 Fälle kein L.Ö., 3xAt., 3x kaum keine kap.Hyp. 5xRR-W. 4xP.A. 1xV.T.							
Alle ohne L.Ö. VI	15Fälle	kein L.Ö., 9xAt., 6x kaum			10xRR-W.	6xP.A.	3xV.T.

Periodische Atmung und Blutdruckwellen sind bei Fällen ohne Lungenödem und ohne kapillare Hyperämie bedeutend häufiger (83% - 5 von 6 Fällen) als beim starken Lungenödem (17% - 1 von 6 Fällen). Fälle mit kapillarer Hyperämie ohne Lungenödem nehmen wiederum eine Zwischenstellung ein.

Bei starkem Lungenödem ist in keinem Fall eine Vagotomie vorausgegangen.

III. Periodische Atmung und Blutdruckwellen

In 12 von 25 Versuchen traten Blutdruckwellen auf.

In 8 von 25 Versuchen trat periodische Atmung auf (nur bei Blutdruckwellen).

In 3 von 4 Fällen mit Vagotomie traten Blutdruckwellen auf, davon zweimal mit periodischer Atmung verbunden.

Die Dauer des wellenförmigen Blutdruckverlaufs betrug bis zu 17 Minuten.

Eine Übersicht über periodische Atmung (PA) und Blutdruckwellen (RR-W) gibt Tabelle 6.

Das Verhältnis der Blutdruckwelle zum Hirndruck:

Der Blutdruck liegt beim Auftreten von Wellen dicht am Hirndruck. Nur bei Versuch 7, 8 und 14 ist dies nicht der Fall. Hier sind die Wellen aber kürzer (4 sec Phasenlänge), es tritt keine periodische Atmung auf, dagegen einzelne Seufzer in regelmäßigen Abständen von 20 - 40 sec im Fall 7 und 8. Bei Versuch 8 erreicht der Hirndruck gegen Versuchsende den Blutdruck, nun treten längere Phasen auf (15 sec-Welle mit unregelmäßiger Atmung).

Tabelle 6

Vers. Nr.	Vagotom. (VT)	Phasenlänge in sec	Veränderungen der Atmung und deren Verhältnis zur Blutdruckwelle (RR-W)
5		4 - 12	per. Atemmittellagen- und Frequenzänderung bei 10 sec-Welle. Atemgruppen bei 12 sec-W.
7		4	seufzerartige Atemzüge in einem von 40 auf 20 sec abnehmenden, regelmäßigen Abstand
8		4 u. 15	seufzerartige Atemzüge in einem von 15 auf 40 sec zunehmenden, regelmäßigen Abstand, per. Verschiebung der Atemmittellage bei 4 sec-W. Später unregelmäßige Atmung bei 15 sec-W.
9		10 - 15	Zuerst 4 mal gedämpfte W. von 15, 12, 11, 10 sec rhythmische Veränderung der Atemmittellage u. Amplitude bei 14 sec-Welle.
14		5-8	keine PA
18		10 - 15	Atempausen im aufsteigenden Schenkel (Gruppen)
26		15	zuerst gedämpfte, dann längere Welle, Atemfrequenz verlangsamt sich im aufsteigenden Schenkel bis zum Atemstillstand (Atemgruppen)
27		10	unregelmäßige Welle, Atemstillstand im aufsteigenden Schenkel (Atemgruppen)
28	VT	20 - 22	zuerst gedämpfte Welle, dann längere mit Atemstillstand im aufsteig. Schenkel. (Atemgruppen, Zahl der Atemzüge nimmt von 9 auf 0 kontinuierlich ab)
29	VT	15 - 20	gedämpfte Schwingung, keine PA
33	VT	15	gedämpfte Welle, Atemstillstand im aufsteigenden Schenkel der Welle
34		15	Atemstillstand im aufsteigenden Schenkel

Auftreten von Wellen abhängig vom Stadium des Versuchs:

Vers. Nr.	bei Druckbeginn zu Anfang des Versuchs	später, aber in der Anstiegsphase des RR	in der Abfallphase des RR
5		+	
7	+	+	
8	+	+	
9	+	+	
14		+	
18	+	+	
26	+		+
27	+		
28	+	+	+
29	+		
33	+		
34	+		

Abhängigkeit der Wellen vom Versuchsstadium:

In 10 von 12 Fällen treten Wellen bei der ersten Hirndruckerhöhung auf, in 2 Fällen erst später in der Anstiegsphase des Blutdruckverlaufs.

In 10 von 12 Fällen liegen die Wellen am Versuchsbeginn oder der Anstiegsphase des Blutdrucks, nur zweimal finden sie sich auch in der Abfallphase, d. h. in keinem Versuch traten Wellen nur in der Abfallphase des Blutdrucks auf.

Die Form der periodischen Atmung:

Die periodische Atmung hatte die Form periodischer Änderung der Atemmittellage, Frequenz oder Amplitude, am häufigsten bestand sie aus regelmäßig wiederkehrenden Atemstillständen (Atemgruppen), z. T. kombiniert mit den anderen Veränderungen.

Die Häufigkeit der periodischen Atmung in Abhängigkeit vom Auftreten der Blutdruckwellen:

Bei Blutdruckwellen ist periodische Atmung häufig. Bei 12 Fällen von periodischer Atmung fand sich: In 2 Fällen gar keine Atemveränderung. In 2 Fällen nur seufzerartige Atemzüge in regelmäßigen Abständen. In 7 Fällen regelmäßiger Atemstillstand (Atemgruppen). In 1 Fall periodische Änderung von Atemmittellage und Amplitude. (Periodische Änderung der Atemmittellage kommt auch bei anderen Fällen vor, ist hier aber mit periodischer Frequenzverlangsamung verbunden, die jeweils bis zum Atemstillstand führen). Zusammenhang von Atmung und einzelner Blutdruckwellen:

Die periodische Atmung tritt nur gemeinsam mit Blutdruckwellen (von mehr als 10 sec Phasenlänge,

meist 15 - 20 sec Phasenlänge) auf. Bei längeren Wellen ist die periodische Atmung ausgeprägter. Atemstillstand und Frequenzverlangsamung liegen meist im aufsteigenden Schenkel der Welle. Durch Punktierung der zisterna magna konnte in einem Fall (Versuch 18) synchron die Pulsierung des Hirndrucks aufgezeichnet werden. Diese sistierte beim Atemstillstand im aufsteigenden Schenkel der Welle.

Verhalten der Pulsfrequenz:

Die Pulsfrequenz verlangsamte sich öfters, meist auf dem Gipfel der Welle.

IV. Vagotomie

In 4 von 25 Versuchen wurde vor der Hirndruckerhöhung beiderseits eine zervikale Vagotomie vorgenommen.

Atemfrequenz:

Die Atemfrequenz verlangsamte sich nach Vagotomie, so daß die Ausgangsfrequenz (30 - 36/min) zu Beginn des Versuches vor der Hirndrucksteigerung deutlich unter dem Durchschnittswert aller Versuche (60 - 63/min) lag. Auch im weiteren Verlauf lag die Frequenz niedriger. Bei Versuch 30 ist diese Wirkung nicht so ausgeprägt, die Atemfrequenz liegt durchweg höher als in den anderen Fällen mit Vagotomie, wie Tabelle 7 zeigt:

Tabelle 7

Vers. Nr.	Ausgangs-Frequenz	Frequenz im RR-Maximum	Maximale Atemfrequenz	praeфин. Atemfrequenz
30	36	49	68	35
33	30	39	40	30
28	30	35	38	5
29	32	20	57	10

Lungenbefunde, periodische Atmung und Blutdruckwellen:

Bei 3 Fällen von Vagotomie traten Blutdruckwellen auf (2 davon mit periodischer Atmung). Bei diesen Fällen traten kein Lungenödem und kaum Atelektasen auf. Nur bei Versuch 30 wurden Lungenödem und Atelektasen festgestellt, periodische Atmung oder Blutdruckwellen dagegen nicht.

Eine Tabelle 8 faßt diese Befunde zusammen:

Tabelle 8

Vers. Nr.	L.Ö.	Atelektasen	kap. Hyperämie	RR-Wellen	P.A.
30	+	+	+		
33		kaum	gering	+	+
28		kaum	+	+	+
29		kaum	+	+	

V. Hirndruckhöhe, Kreislauf und Atmung

Als nächstes läßt sich die Abhängigkeit des Lungenbefundes von den übrigen Meßwerten prüfen. Es stellt sich die Frage, ob die einzelnen Größen bei allen Lungenbefunden gleich sind oder verschieden. Da die Gestalt der Kurven und die Versuchsdauer verschieden ist, werden einzelne markante Punkte, die allen Kurven gemeinsam sind, ausgesucht und miteinander verglichen. Diese Punkte sind: Ausgangswert, Maximum und Endwert. Arithmetische Mittel der einzelnen Gruppen dürfen jedoch nur als Anhaltspunkt dienen, festgestellte quantitative Unterschiede nur als vermutliche Tendenz gewertet werden. Da die Standardabweichung der Werte groß ist, ist eine signifikante Unterscheidung der einzelnen Gruppen in Hinsicht auf Kreislauf- Atem und Hirndruckmessung nicht möglich.

Nacheinander sollen nun die Höhe des angewandten Hirndrucks, Kreislauf- und Atemmeßwerte in Tabellen dargestellt werden. Der Venendruck wurde in die Übersichtstabelle nicht aufgenommen, da er bei keinem Versuch deutliche Veränderungen gegenüber dem Ausgangsdruck zeigte.

Tabelle 9

Hirndruck in mmHg

Vers. Nr.	Anfangs- H.Dr.	H.Dr. im RR-Max.	maximaler H.Dr.	präfinaler H.Dr.
9	50	150	150	50
15	90	90	150	110
16	90	90	110	110
19	90	50	110	80
20	90	130	140	100
23	80	130	140	140
alle stark.	81,6	106,6	133,3	98,3
L.Ö.	+16,02	+ 36,7	+ 18,6	+ 30,6
11	50	70	75	75
22	100	100	130	100
26	80	120	120	80
30	100	120	140	100
alle mittl.	82,5	102,5	116,2	88,7
L.Ö.	+23,6	+ 23,6	+ 28,6	+ 13,1
alle L.Ö.	82	105	126,5	94,5
	+18,1	+ 30,6	+ 21,6	+ 24
7	50	50	90	90
8	50	150	160	160
10	50	120	150	110
12	50	80	80	65
24	90	130	140	120
25	55	120	135	110
27	90	110	120	110
28	90	110	110	100
29	100	130	130	130
alle mit	69,4	111,1	123,9	110,5
kap.Hyp.	+22,11	+ 29,8	+ 26,7	+ 29,8
5	45	105	105	105
14	90	110	110	50
18	110	120	130	110
21	90	110	130	70
33	100	100	100	80
34	100	110	110	80
alle ohne	89,1	109,1	114,1	82,5
kap.Hyp.	+22,9	+ 6,6	+ 12,8	+ 22,3
alle ohne	77,3	110,3	120	99,3
L.Ö.	+21,6	+ 23,8	+ 21,6	+ 23,9
alle	79,2	108,2	122,6	97,4
Versuche	+19,9	+ 25,6	+ 21,1	+ 23,5

Art und Höhe der Hirndrucksteigerung (Tab. 9):

Bei fast allen Versuchen wird der Ausgangshirndruck (um 80 mmHg) später gesteigert. Meist wird der Hirndruck auch weiter gesteigert (bis etwa 120 mmHg), nachdem der Blutdruck sein Maximum erreicht hat (bei Hirndruck um 108 mmHg), um dann wieder abgesenkt zu werden (auf etwa 97 mmHg). - Sowohl bei den Fällen mit als denen ohne Lungenödem liegt der Ausgangshirndruck zwischen 50 und 100 mmHg. Gewisse Unterschiede weisen die einzelnen Untergruppen auf:

Bei allen Fällen von Lungenödem liegt der Wert um 82 mmHg.

Bei der Gruppe ohne kapillare Hyperämie und Lungenödem eher höher (89 mmHg Hirndruck) und bei Fällen mit alleiniger kapillarer Hyperämie eher tiefer (69 mmHg). Die geringen Unterschiede wirken sich aber in der Differenz zum Anfangsblutdruck stärker aus (siehe dort).

Der Hirndruck im Blutdruckmaximum zeigt große Unterschiede bei den einzelnen Versuchen und ist kein Unterscheidungsmerkmal für die Gruppe.

Gleiches gilt für den maximalen Hirndruck: Deutlich ist nur die stärkere weitere Steigerung bei Lungenödemen, nachdem der maximale Blutdruck schon erreicht ist. Diese weitere Steigerung ist bei Fällen ohne Stau und ohne Lungenödem geringer.

Der präfinale Hirndruck liegt bei den Fällen mit alleiniger kapillarer Hyperämie eher höher als bei den übrigen Gruppen.

Verhalten des Kreislaufs bei Hirndruckerhöhung (Tab. 10):

Venendruck:

Der Ausgangsvenenmitteldruck betrug 0,5 - 3 mmHg. In jedem einzelnen Versuch wurde der jeweilige Ausgangswert

ohne größere Veränderung beibehalten.

Druck in der rechten Herzkammer:

In 2 Fällen (Versuch 10 und 29), beide ohne Lungenödem, gelang es, den Katheter in die rechte Kammer vorzuschieben (Kontrolle bei Sektion). Es wurden systolische Ausgangsdrücke von 25 - 30 mmHg gemessen, die über die ganze Versuchsdauer beibehalten wurden. In einem Fall von starkem Lungenödem (Versuch 19), in dem sich der Katheter durch Manipulation wahrscheinlich einige Male in die rechte Kammer vorschob, bei Sektion aber nicht mehr dort gefunden wurde, konnten höhere Drücke (über 50 mmHg) registriert werden.

Der arterielle Druck:

Gemeinsames (Mittelwerte):

Der Ausgangsblutdruck vor Hirndruckerhöhung beträgt etwa 109/77 mmHg. Der einsetzende Hirndruck ist in seiner Höhe sehr verschieden, teils über, teils unter dem Blutdruck, im Mittel liegt die Ausgangssystole 25 - 30 mmHg über dem Hirndruck. Nun wird der Hirndruck gesteigert, und der Blutdruck steigt bis zu einem Maximum von 164/132 mmHg an. Die Systole liegt dabei etwa 56 mmHg über dem Hirndruck. Später fällt der Blutdruck ab, obwohl der Hirndruck oft weiter gesteigert wird. Das arithmetische Mittel des Blutdrucks beträgt Präfinal etwa 114 mmHg mit einem Abstand von 16 mmHg zum Hirndruck, der inzwischen abgesenkt wurde. Kurze und lange Versuchsdauer trifft man in allen Gruppen. Im Mittel dauert ein Versuch 46 min.

Unterschiedliches Verhalten des Blutdrucks in den einzelnen Gruppen:

Erste Druckdifferenz (Blutdruck zu Hirndruck):

Am Hirndruckbeginn läßt sich zeigen, daß wahrscheinlich

Tabelle 10

Höhe des RR und sein Verhalten zum Hirndruck

Vers. Nr.	Ausgangs-RR	Ausg.Syst. üb. H.Dr.	maxim.RR	Syst.im max. RR üb.H.Dr.	präfin. mittl. RR	Abstand fin.mittl. RR v.H.Dr.	Vers. Dauer
9	119/66	68	170/x	20	50	0	95
15	150/130	60	215/180	125	110	0	11
16	180/x	90	205/x	115	160	50	15
19	75/60	-10	150/122	100	92	12	84
20	88/72	- 2	130/125	0	100	0	23
23	90/70	10	164/140	34	145	5	44
alle stark. L.Ö.	117/80 +41/29	36+42	172/142 +33/27	66+54	114+40	11+20	45
11	100/78	50	156/120	86	95	20	52
22	152/130	52	160/140	60	120	20	17
26	102/80	22	155/135	35	88	8	88
30	105/85	5	185/150	65	100	0	45
alle mittl. L.Ö.	115/94 +25/25	32+23	164/136 +14/13	62+21	101+19	12+10	51
alle L.Ö.	116/86 +34/25	35+34	169/139 +26/19	64+42	108+32	12+16	47
7	112/81	62	150/119	100	x	x	50
8	124/98	74	225/175	75	186	26	45
10	146/90	96	208/159	88	160	52	60
12	98/87	48	120/x	40	125	60	30
24	60/40	-30	160/135	30	124	4	40
25	80/50	25	136/113	16	110	0	39
27	90/68	0	150/120	40	110	0	40
28	92/72	2	140/120	30	100	0	30
29	120/100	20	155/135	25	134	4	20
alle m. kap. Hyp.	102/74 +27/22	33+38	160/134 +34/22	49+30	131+29	18+25	39
5	46/30	1	180/50	75	125	20	25
14	93/75	3	150/135	40	74	24	30
18	72/52	-38	140/122	20	110	0	66
21	75/72	-15	200/175	90	115	45	100
33	100/78	0	145/118	45	80	0	35
34	118/98	18	150/133	40	108	28	60
alle o. kap. Hyp.	84/86 +25/24	- 5+19	161/122 +26/41	52+26	102+20	20+17	53
alle o. L.Ö.	95/72 +25/21	19+31	161/129 +30/30	50+28	119+25	19+21	45
alle Vers.	109/77 +28/20	28+32	164/132 +28/26	56+33	114+27	16+19	46

unterschiedliche Bedingungen bei den einzelnen Gruppen vorliegen, was die Differenz von Ausgangssystole und Hirndruck betrifft. Der Ausgangsblutdruck bei Fällen ohne kapillare Hyperämie und Lungenödem liegt unter dem Durchschnitt. Da der Ausgangsblutdruck in der Gruppe mit Lungenödem höher liegt als in der Gruppe ohne Lungenödem und ohne kapillare Hyperämie, der Ausgangshirndruck in der letzteren jedoch gleich hoch oder höher, so ergibt sich, daß die Systole in der Gruppe mit Lungenödem zu Beginn meist über dem Hirndruck liegt (34 mmHg), in der Gruppe ohne Lungenödem und ohne kapillare Hyperämie jedoch oft nur dicht an, oder unter dem Hirndruck (-5 mmHg). In der Gruppe mit kapillarer Hyperämie ist die Druckdifferenz unterschiedlich, jedoch liegt die Systole häufiger über dem Anfangshirndruck, so daß der Mittelwert (33 mmHg) der Differenz etwa ebenso hoch ist wie beim Lungenödem, aber mit dem Unterschied, daß Hirndruck und Systole beide etwas niedriger liegen.

Maximaler Blutdruck und Differenz zum Hirndruck:

In allen Gruppen finden sich Versuche, in denen der maximale Blutdruck weit über oder unter dem Durchschnitt lag. Die Fälle mit Lungenödem tendieren zu etwas höheren Drucken. Gleiches gilt für den Abstand der Systole zum Hirndruck.

Finaler mittlerer Blutdruck und Differenz zum Hirndruck:
Die Höhe des finalen Blutdrucks liegt in den Fällen mit alleiniger kapillarer Hyperämie über dem Durchschnitt (131 gegen 114 mmHg), und liegt trotz relativ hohem finalen Hirndruck noch deutlich über diesem.

Eine Versuchsdauer, die weit über oder unter dem Durchschnitt liegt, kommt in allen Gruppen vor. Fälle mit alleiniger kapillarer Hyperämie zeigen jedoch seltener

Tabelle 11

Pulsfrequenz (Schläge/min)

Vers. Nr.	Ausgangs. Puls	Puls im maxim. RR	maxim. Puls	präfinaler Puls
9	318	240	318	x
15	300	300	300	200
16	318	318	318	318
19	264	248	282	228
20	288	270	288	260
23	294	306	306	300
alle stark.L.Ö.	297+20	280+32	303+15	261+49
11	291	306	306	x
22	312	310	324	290
26	258	200	258	244
30	276	282	282	248
alle mittl.L.Ö.	284+23	275+51	293+29	261+21
alle L.Ö.	291+20	278+38	288+20	261+37
7	240	198	279	x
8	234	306	315	280
10	276	260	280	250
12	295	295	297	280
24	306	333	336	328
25	234	276	276	264
27	240	252	252	246
28	282	276	282	260
29	306	290	306	270
alle m. kap.Hyp.	268+31	276+38	291+25	272+26
5	312	295	341	190
14	286	295	303	220
18	328	318	328	310
21	318	325	335	312
33	264	272	276	240
34	288	270	288	262
alle o. kap.Hyp.	299+24	296+23	312+27	256+49
alle ohne L.Ö.	280+28	284+32	300+25	265+36
alle Versuche	285+24	282+34	300+23	264+35

eine Versuchsdauer, die weit über dem Durchschnitt liegt.

Die Pulsfrequenz (Tab. 11):

Gemeinsames: Die Pulsfrequenz vor Beginn der Hirndruck-erhöhung betrug im Mittel 285/min, stieg dann häufig etwas an (auf 299/min), um dann zum Maximum des Blutdrucks hin abzufallen (282/min), und erreichte gegen Ende des Versuchs Werte um 260/min.

Unterschiede: Obwohl sich in allen Gruppen Abweichungen nach oben und unten finden, ist die Verlaufsform den meisten Versuchen gemeinsam. Größere Unterschiede zwischen den Gruppen bestehen also nicht.

Verhalten der Atmung (Tab. 12):

Mittelwerte: Die Atemfrequenz zeigt große individuelle Unterschiede. Die Atemfrequenz vor Versuchsbeginn lag im Mittel bei 60/min, und stieg dann fast immer bei Einsetzen des Hirndrucks mehr oder weniger an. Ihr Maximum erreichte sie zu verschiedenen Zeitpunkten, meist jedoch vor dem Blutdruckmaximum. In der Abfallsphase stieg die Atemfrequenz oft erneut an, um dann gegen Ende des Versuchs abzufallen. Atemstillstände waren bei den Versuchen in Abhängigkeit von der Art der Hirndruckerhöhung und der Reaktion des Versuchstiers verschieden häufig. Im Durchschnitt ereigneten sich 2 - 3 Atemstillstände von 20 - 30 sec Dauer.

Verhalten der einzelnen Gruppen: Die Ausgangsatemfrequenz war bei den einzelnen Versuchstieren zwar sehr verschieden, im Mittel aber bei allen Gruppen etwa gleich.

Tabelle 12

Atemfrequenz (Atemzüge/min)

Vers.Nr.	Ausg.A.fr.	A.fr.im max. RR	max.A.fr. in RR-Anst.ph.	max.A.fr.	präf.A.fr.	Summe der At.stil. (1. sec)
9	102	90	102	106	70	109
15	32	40	60	60	50	10
16	55	84	92	92	92	18
19	70	92	116	116	60	150
20	43	110	116	120	20	17
23	56	96	96	96	60	0
alle stark.L.Ö.	60+24	85+24	97+21	99+35	59+24	51+63
11	48	126	147	147	108	0
22	120	125	142	142	120	15
26	36	60	76	80	65	75
30	36	49	51	68	35	100
alle mittl.L.Ö.	60+40	90+41	104+48	109+41	82+39	48+48
alle L.Ö.	60+30	87+30	100+31	103+35	68+29	49+49
7	x	90	104	110	x	40
8	x	74	130	130	5	0
10	73	71	81	81	12	145
12	63	59	73	82	40	52
24	68	100	100	100	90	40
25	80	100	112	112	95	60
27	36	76	80	83	70	60
28	30	35	38	38	5	35
29	32	20	57	57	10	0
alle mit kap.Hyp.	58+22	69+28	86+29	98+29	41+39	48+26
5	116	50	135	135	40	5
14	66	90	104	104	75	55
18	48	58	100	100	71	155
21	60	86	86	86	60	275
33	30	39	40	40	30	85
34	62	56	92	92	80	130
alle ohne kap.Hyp.	64+29	65+23	95+31	93+31	59+20	118+93
alle ohne L.Ö.	60+24	68+25	89+28	90+28	49+31	76+59
alle Versuche	60+26	75+26	93+29	95+31	57+29,5	65+54

Die Atemfrequenz im Maximum des Blutdrucks:

Hier zeigten die Gruppen Unterschiede. Bei allen Fällen mit Lungenödem lag sie über dem Durchschnitt (87/min), bei Fällen ohne kapillare Hyperämie und ohne Lungenödem darunter (65/Min).

Die maximale Atemfrequenz zeigt keine solche Unterschiede, Fälle mit Lungenödem liegen eher höher. Bei den Fällen ohne Lungenödem, aber mit kapillarer Hyperämie lag die präfinale Atemfrequenz unter dem Durchschnitt (40/min).

Die Summe der Atemstillstandszeiten: Sie stellt einen Anhaltspunkt für die Häufigkeit und Dauer der einzelnen Atemstillstände dar. Sie zeigt Unterschiede in den einzelnen Gruppen. - Bei Fällen mit Lungenödem beträgt die Summe etwa 50 sec, bei Fällen mit kapillarer Hyperämie ohne Lungenödem ist sie ähnlich hoch, bei Fehlen von kapillarer Hyperämie und Lungenödem dagegen liegt sie mit 117 sec über dem Durchschnitt von 65 sec.

Das Atemvolumen:

Das Atemvolumen steigt bei allen Versuchen weit über den Ausgangswert, Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen sind nur gering.

Narkose (Tab. 13):

Die mittlere Dosis betrug 9,46 g 25%ige Urethanlösung/kg. Die Fälle, die später Lungenödem entwickelten, hatten eine Dosis von 9,06 g/kg erhalten, die Fälle ohne kapillare Hyperämie und Lungenödem dagegen 10,43 g/kg. Fälle mit alleiniger kapillarer Hyperämie lagen mit 9,15 g/kg dazwischen. Auch hier besteht kein sicherer Zusammenhang, da höhere und niedrigere Dosierungen in jeder Gruppe vorkommen.

Tabelle 13

Narkose (Urethanlösung/kg)

Vers.Nr.	Ur. Lsg.
9	8,0
15	8,1
16	10,5
19	9,1
20	10,1
23	9,1
alle stark. L.Ö.	9,1+1
11	7,6
22	9,1
26	9,5
30	9,6
alle mittl. L.Ö.	9,0+1
alle L.Ö.	9,1+0,9
7	5,8
8	10,0
10	9,3
12	11,3
24	9,5
25	9,5
27	8,7
28	9,4
29	8,9
alle mit kap.Hyp.	9,2+1,5
5	10,0
14	10,5
18	8,3
21	13,3
33	10,0
34	10,5
alle ohne kap.Hyp.	10,4+1,6
alle ohne L.Ö.	9,7+1,5
alle Versuche	9,5+1,3

5. Diskussion

a) Lokale Ödemgenese

In den eigenen Versuchen konnte die Beobachtung von A. ROTHE (1962), daß bei erhöhtem Hirndruck Lungenödem auftreten kann, bestätigt werden. In Kontrollversuchen ohne Hirndruckerhöhung zeigten sich keinerlei Lungenveränderungen, somit muß der Hirndruck zumindest als auslösender Faktor mit dem Lungenödem in Verbindung gebracht werden. Die betreffenden Lungen boten neben den makroskopischen Zeichen des Lungenödems, wie etwa schaumige Flüssigkeit in der Trachea, auch das Bild einer fleckförmigen Zeichnung der Oberfläche, teils durch ungleichmäßige Hyperämie, teils durch Atelektasen bedingt. Dieser Befund spricht nach der Ansicht verschiedener Autoren (A. JARISCH, 1939; G.H. SCHMITT, 1957; R. RICHARDS, 1963; W. BISCHOF, 1965) für eine direkte, nervale Beeinflussung der Lunge. Die fleckförmige Verteilung der Hyperämie läßt eine lokale Gefäßreaktion vermuten, wie sie auch von der experimentellen Lungenembolie (S.A. KABINS, 1959, 1960, 1962) oder dem Reiz der Pleura her bekannt ist (E. REINHARDT, 1934). Die Atelektasen beruhen wahrscheinlich nicht nur auf einer Gasresorption sondern auch auf aktiver Veränderung der Alveolenweite, wie sie von E. REINHARDT (1934) beobachtet wurde, da sie auch nach sehr kurzer Versuchsdauer auftraten. Atelektasen waren bei Fällen ohne Lungenödem seltener zu finden und waren weniger ausgedehnt, so daß für sie, schließt man die Verlegung der Bronchiolen durch Ödemflüssigkeit als Hauptursache aus, die gleichen nervalen Momente ausschlaggebend zu sein scheinen, die auch für die Durchblutungsänderungen und das darauf folgende Ödem verantwortlich sind. Einen besseren Beweis für eine aktive Weitenänderung hätte

die direkte Beobachtung durch ein Thoraxfenster geboten, wie sie E. REINHARDT beim Kaninchen durchführte. Den makroskopischen Eindruck einer akuten Blutstauung der Lunge bestätigte das histologische Bild. Die ausgesprochene kapillare Hyperämie ist ein Anhalt dafür, daß der Druck in den Lungenvenen erhöht war. Dies würde sich mit den Ergebnissen anderer Autoren decken, die übereinstimmend eine Lungenblutfülle erwähnen und durch direkte Messung eine Erhöhung der Pulmonalvenendrucke aufzeigen konnten (u.a. SARNOFF, CAMPBELL, HARRISON). Wenn auch die eigene Arbeit keine zuverlässige Aussage über die Veränderungen des Lungenvenendruckes zuläßt, so wird doch die Bedeutung der kapillaren Hyperämie aus dem Zusammenhang mit der Stärke des Lungenödems ersichtlich. Bei allen Fällen von Lungenödem bestand kapillare Hyperämie der Lunge, bei ausgeprägtem Lungenödem war sie in der Regel stärker als in den Versuchen, in denen die schaumige Flüssigkeit nicht so reichlich vorhanden war und nicht bis in die Trachea vordrang. Auch ein Teil der Fälle ohne Lungenödem wies eine kapillare Hyperämie auf, wenn auch weniger deutlich ausgebildet. In der Lungenblutfülle, die im allgemeinen auch mit erhöhtem Lungenvenendruck verbunden ist, liegt also offenbar ein wesentlicher Faktor für die lokale Ödemgenese.

Wie Messungen von CAMPBELL zeigten, ist die Druckerhöhung in der Pulmonalvene beim neurogenen Lungenödem durch Hirndruck nicht so ausgeprägt wie bei anderen Methoden des experimentellen neurogenen Lungenödems und bei gleicher Versuchsdauer vergleichsweise seltener. Der Grund liegt wohl darin, daß beim Hirndruckexperiment die kapillare Stase längere Zeit andauern muß, bis auch der weniger erhöhte Kapillardruck durch die inzwischen

eingetretene hypoxämische Permeabilitätsstörung zu einem Flüssigkeitsaustritt führt. Eine wesentliche Bestätigung für diese Ansicht bringt der Vergleich mit den Ergebnissen des Voruntersuchers A. ROTHE (1962): Bei gleicher Versuchsanordnung (bis auf die periphere Blutdruckmessung) und gleichem Versuchstier lag der einzige Unterschied gegenüber den eigenen Versuchen darin, daß die Dauer seiner Versuche allgemein länger war (mehrere Stunden). In 12 von 15 Fällen konnte A. ROTHE Lungenödem nachweisen. Die ausgetretene Flüssigkeit war homogen anfärbbar. A. ROTHE weist auch darauf hin, daß Lungenödem eher bei langdauernden Versuchen auftrat. Dahingegen konnten in den eigenen 25 Versuchen nur 10 mal Lungenödem beobachtet werden, die ausgetretene Flüssigkeit war nur als feines Netz angefärbt im histologischen Präparat sichtbar, obwohl die klassischen makroskopischen Zeichen des Lungenödems vorhanden waren. Nimmt man nun an, daß in den eigenen Versuchen die kapillare Hyperämie in den Fällen ohne Lungenödem auch mehrere Stunden (statt 40 - 50 min) bestanden und unter diesen Umständen ebenfalls zu Ödem geführt hätten, dann kommt man tatsächlich zu gleicher Ödemhäufigkeit wie A. ROTHE. Auch die bessere Anfärbbarkeit und somit der höhere Eiweißgehalt könnte auf diese Weise mit einer hypoxämischen Permeabilitätsstörung bei längerer Versuchsdauer erklärt werden. Andere Ursachen für geringe Anfärbbarkeit des Exsudats, die auf Grund der eigenen Versuchsmethode und der einzelnen Ergebnisse wenig wahrscheinlich sind, wurden im Anschluß an das Referat der Arbeit von A. SURTSHIN (1948) diskutiert.

b) Beeinträchtigung der zentralen Regulation und deren Rolle bei der Entstehung der Lungenveränderungen

Neben der Tatsache der pathologischen Lungenveränderungen und den Besonderheiten der lokalen Ödemgenese im Hirndruckexperiment wurde in den eigenen Versuchen auch eine Beeinträchtigung der zentralen Regulation festgestellt, die mit dem Auftreten von Lungenödem in einer bestimmten Beziehung stand und damit ein Licht auf die allgemeinen pathophysiologischen Zusammenhänge wirft.

Aus den referierten Arbeiten ist ersichtlich, daß zentrale Reizung das neurogene Lungenödem auslöst, während zentrale Dämpfung die Entstehung verhindert. Das gegenüber anderen Versuchsanordnungen der zentralen Reizung seltenere Vorkommen von Lungenödem im Hirndruckexperiment sowie die langsamere Entstehung bzw. der geringere Eiweißgehalt des Ödems lassen daran denken, daß die spezifische Reizwirkung des Hirndrucks geringer ist als die anderer experimenteller Methoden. Es erscheint möglich, daß bei der Anwendung von Hirndruck gleichzeitig dämpfende Faktoren eine Rolle spielen, die eine Erhöhung des Pulmonalvenendruckes und damit das Lungenödem hinauszögern können. Wenn rhythmische Phänomene als Symptom zentraler Dämpfung angesehen werden können, dann müßten sie bei Fällen ohne Lungenödem häufiger sein. Aus bisherigen Veröffentlichungen läßt sich diese Frage nicht beantworten, doch einige eigene Versuchsergebnisse sprechen für diese These: Periodische Atmung und Blutdruckwellen waren bedeutend häufiger mit unauffälligen Lungenbefunden (ohne Ödem, kapillare Hyperämie oder Atelektasen) gekoppelt als mit starkem Lungenödem. Fälle mit kapillarer Hyperämie aber ohne Lungenödem nahmen

eine Zwischenstellung ein. In den beiden Fällen, in denen auch bei starkem Lungenödem periodische Atmung und Blutdruckwellen zu registrieren waren, lag gleichzeitig die Pulsfrequenz zur Zeit der maximalen Blutdrucksteigerung auffallend niedrig, so daß hier die Möglichkeit eines überwiegend kardialen Lungenödems in Erwägung gezogen werden muß, das durch die Dämpfung des zentrogenen Sympathikustonus nicht verhindert werden konnte.

c) Besonderheiten der periodischen Atmung

Aus der Messung des arteriellen Blutdrucks konnte die Vermutung von A. ROTHE bestätigt werden, daß periodische Atmung mit synchronen, wellenförmigen Schwankungen des Blutdrucks in geringem Abstand zur Hirndruckhöhe verbunden ist.

Ein kausaler Zusammenhang, d. h. eine Abhängigkeit der Atmung von der Blutdruckhöhe, erscheint dadurch wahrscheinlich, daß periodische Atmung nur mit Blutdruckwellen zusammen auftritt. Dabei muß die Phasenlänge der Blutdruckwelle über 9 sec liegen, meist beträgt sie bei periodischer Atmung 15 - 20 sec. Diese Dauer stimmt auch mit der vom Voruntersucher angegebenen Länge der Atemgruppen überein. Durch Punktierung der zisterna magna konnte in einem Fall auch die Pulsierung des Hirndrucks, bzw. deren Sistieren während der Atemstillstandsperioden aufgezeichnet werden. Eine Messung der Hirndurchblutung wurde nicht vorgenommen, doch die genannten Befunde lassen es möglich erscheinen, daß eine wechselnde Durchblutung des Atemzentrums Ursache der periodischen Atemstillstände war. Direkte Messungen anderer Autoren (F. HARTMANN (1936), W. NOELL (1948)) sprechen zwar dafür, daß die Hirndurchblutung vom

Hirndruck unabhängig ist, doch war dabei die Differenz von Blutdruck und Hirndruck größer (siehe Literaturübersicht). Weiterhin kann aus der besonderen Empfindlichkeit des Atemzentrums auf Steigerung des Hirndrucks, die sich in Form häufiger Atemstillstände in allen Versuchen zeigte, auf eine lokale Durchblutungs-drosselung geschlossen werden. Meist kam die Atmung schnell wieder in Gang, wenn der Blutdruck wieder über den Hirndruck anstieg (meist deutlich über den Hirndruck hinaus), so daß sich der Atemstillstand nicht zyklisch wiederholen konnte. Auch wenn unter diesen Umständen das erhöhte Blutdruckniveau Schwankungen zeigte, führte dies nicht zu periodischer Atmung. Die Blutdruckschwankungen weit über dem Hirndruckniveau waren in ihrer Phasenlänge meist kürzer (4 sec) und teilweise mit regelmäßig in längeren Abständen wiederkehrenden, seufzerartigen Atemzügen gekoppelt. Es liegt nahe, hierin eine autonome rhythmische Aktivität des Hirnstammes zu sehen, wie sie von F. HARTMANN beschrieben wurde.

Die Rhythmizität von Atmung und Blutdruck war in den eigenen Versuchen, wie in denen des Voruntersuchers, ein labiler Zustand und konnte trotz der angestrebten Anpassung des Hirndrucks an den sich verändernden Blutdruck meist nur wenige Minuten aufrechterhalten werden. Oft lag Hirndruckhöhe und Blutdruck nahe beieinander, ohne daß sich eine Blutdruckwelle ausbildete. Nachdem also die Erklärung wiederholter Atemstillstände als wechselnde Durchblutungs-drosselung (bei geringer Hirndruck-Blutdruck-Differenz) vertretbar erscheint, bleibt die Frage, wie es zu einer regelmäßigen Blutdruckschwankung kommen kann.

Sämtliche Versuche stimmen dahingehend überein, daß der Blutdruck proportional mit dem Hirndruck ansteigt.

Es kann also ein hypothetischer Regelmechanismus angenommen werden, dessen Ziel es ist, den Blutdruck der Hirndruckhöhe anzupassen, und auf diesem neuen Sollwert zu halten.

Nach H. DRISCHEL (1962) ist für die Schwingung einer geregelten Größe mangelnde Dämpfung des Reglers verantwortlich zu machen. Aufschluß über die Bedeutung des zentralen Erregungsniveaus für die Stabilität des Blutdruckreglers gibt auch die Arbeit von K. MECHTELKE (1958). Aus EEG-Veränderungen bei kreislauf labilen Patienten schließt er auf eine subkortikale Entzügelung. So wie H.E. HOFF (1954) und E. BRAUEREISEN (1958) betont er die Bedeutung des mangelhaften Gleichgewichtes zwischen aktivierenden und dämpfenden subkortikalen Steuerungssystemen für die Entstehung von Rhythmen.

Nach H.E. HOFF gehen hemmende Impulse von Zentren aus, die dem Hirnstamm übergeordnet sind. Bei Ausschaltung dieser Dämpfung würde nun sowohl die Eigenrhythmik der Medulla enthemmt, wie es HOFF zeigen konnte, als auch die Instabilität des Blutdruckreglers gefördert. Werden jedoch auch mittlere Anteile des Hirnstamms ausgeschaltet, so verschwindet die Eigenrhythmik wieder, wie H.E. HOFF demonstriert.

Daraus läßt sich die Theorie ableiten, daß Hirndruck nur in einem bestimmten Bereich Blutdruckwellen auslöst, indem sich Eigenrhythmik der Medulla und Entdämpfung des Blutdruckreglers überlagern. Hierzu dürfte die Durchblutungs drosselung, die wiederum von der Blutdruckhöhe abhängig ist, weder zu hoch noch zu niedrig sein, was im Experiment schwierig zu erreichen ist und so die Inkonstanz der Rhythmizität erklären würde.

Eine Stütze für diese Theorie stellt die Tatsache dar, daß Periodik vor allem zu Anfang des Versuchs auftritt, während sie gegen Ende des Versuchs, wenn die Schädigung der zentralen Funktion durch Hirndruckwirkung schon wenig empfindliche, tiefer liegende Zentren ergriffen hat, viel seltener vorkommt. - Entweder ist also eine gewisse Stabilität des Reglers erhalten und es kommt nach einigen Ausschlägen zu einem fortschreitenden Abflachen und dann Verschwinden der Welle (auch dicht über Hirndruckniveau), oder die Medulla ist soweit geschädigt, daß nur noch tiefliegende Zentren ohne Eigenrhythmik funktionieren, deren Aktivität sich auch insgesamt mindert, was als "Erschöpfung der medullären Funktion" (NAUNYN u.a.) umschrieben wurde und Ursache des gegen Ende des Experiments langsam abfallenden, bzw. auf Hirndruck nicht mehr reagierenden Blutdrucks, der verlangsamten Atemfrequenz sowie der häufigeren Atemstillstände sein kann.

Genauere Aussagen über den Aufbau des hypothetischen Reglers sowie den Angriffspunkt der Hirndruckwirkung lassen die eigenen Versuchsergebnisse nicht zu. Vor allem die Analyse der wechselnden Blutgaskonzentration erscheint lohnend, da der Wechsel von CO_2 und O_2 -Sättigung imstande sein könnte, ein Aufschaukeln der Schwingung von Atemfrequenz und Blutdruckhöhe zu fördern. Im Hinblick auf die eigenen Versuche sollte jedoch lediglich betont werden, daß es zulässig ist, in periodischen Phänomenen bei Hirndruck ein Symptom kortikaler Dämpfung (und so Enthemmung tieferer Zentren) zu sehen, dessen Häufung bei Fällen ohne Lungenveränderung ein Licht auf die Pathogenese des Hirndruck-Lungenödems wirft: Der anfängliche Reizeffekt des Hirndrucks kann sich bei fortschreitender Ausschaltung von Hirnzentren umkehren,

so daß Lungenödem entsprechend seltener ist als bei alleiniger Stimulation durch Substanzen, die in die Hirnventrikel eingebracht werden und nicht zu einer Dämpfung führen können.

d) Vagotomieeinfluß

Auch nach Vagotomie tritt bei erhöhtem Hirndruck Lungenödem auf, doch scheint diese eher einen hemmenden Effekt auf die Ödeme auszuüben, was mit Hirndruckversuchen anderer Autoren, wie in der Literaturübersicht erwähnt wurde, in Einklang steht. Von vier Versuchstieren, die vor der Hirndruckerhöhung in der eigenen Versuchsreihe vagotomiert wurden, zeigt nur eines ein (mäßiges) Lungenödem und Atelektasen. In diesem Fall bildeten sich keine Blutdruckwellen aus, im Gegensatz zu den anderen 3 Vagotomie-Versuchen. Auch war die Verlangsamung der Atemfrequenz (die ROTHE ebenfalls als Vagotomiefolge erwähnt) deutlich geringer, die vorübergehende Steigerung während des Hirndrucks weitaus größer als in den 3 Vagotomie-Experimenten ohne Lungenödem, was vielleicht daran lag, daß die Durchtrennung nicht schonend genug war. - In den Versuchen ohne Vagotomie erfuhr die Pulsfrequenz mit den beiden weiter oben genannten Ausnahmen keine wesentlichen Veränderungen während des Hirndrucks, wie dies etwa bei Hirndruck-erhöhung beim Hund viel eher der Fall ist. So ergeben sich auch keine nennenswerten Unterschiede der Puls-kurve zwischen vagotomierten und nichtvagotomierten Versuchstieren. Es erscheint daher ratsam, den ödem-verhindernden Effekt der Vagotomie nicht nur in ihrer Wirkung auf die Herzfrequenz sondern auch in ihrem Einfluß auf das zentrale Erregungsniveau (F. HARTMAN, 1936) zu suchen.

Es bestätigt sich also auch in Hinsicht auf die Vagotomie, daß Zeichen zentraler Dämpfung bzw. Erregung in Zusammenhang mit den Lungenveränderungen stehen.

e) Kreislaufveränderungen und Ödementstehung

- Nach der Betrachtung des lokalen Geschehens in der Lunge und dessen Zusammenhang mit den Eigenarten des zentralen Erregungszustandes stellt sich die Frage, auf welchem Weg beide Bereiche in Verbindung stehen.

Aus der Literaturübersicht geht hervor, daß die Meinung überwiegt, beim neurogenen Lungenödem handle es sich um eine Blutverschiebung in die Lunge als Folge peripherer Vasokonstriktion, die durch einen zentrogen stimulierten Sympathikustonus ausgelöst werde. Andere sind der Ansicht, die Erhöhung des pulmonalen Venendruckes sei vorwiegend kardial bedingt. Die eigenen Versuche erlauben nur gewisse Hinweise. Die Messung allein peripherer Blutdrucke reicht zur Beantwortung dieser Fragen nicht aus, außerdem fielen die Verlaufskurven zu unterschiedlich aus, da das Hauptaugenmerk auf der Anpassung von Hirndruck und Blutdruck lag. Dennoch ergeben sich einige Besonderheiten, die eine Tendenz vermuten lassen.

- A) Folgende Größen zeigen im Vergleich der einzelnen Lungenbefund-Gruppen nur eine relativ geringe Streubreite:

Der bei den einzelnen Versuchen maximal erreichte Hirndruck zeigte in keiner Gruppe eine wesentlich abweichende Höhe. Die durch den Hirndruck maximal erreichte Blutdrucksteigerung ist auch kein sicheres Unterscheidungsmerkmal. Hohe maximale Blutdrucke kommen in allen Gruppen vor.

Der Venendruck zeigte bei keinem Versuch Abweichungen von den Ausgangswerten.

Der Druck in der rechten Herzkammer konnte nur bei zwei Fällen ohne Lungenödem über die ganze Versuchsdauer gemessen werden, hier zeigte der Druck keine Veränderungen. Eine Einzelmessung bei Lungenödem läßt jedoch in diesem Fall eine Druckerhöhung im Versuchsablauf möglich erscheinen.

Höhe und Verlauf der Pulsfrequenz zeigte ebenfalls in den einzelnen Gruppen keine größeren Unterschiede. Sowohl in der Gruppe mit als auch ohne Ödem kamen Versuche mit längerer oder kürzerer Dauer vor, jedoch lag die Versuchszeit immer unter der des Voruntersuchers
A. ROTHE.

In Abhängigkeit vom Lungenbefund nach Hirndruck finden sich folgende unterschiedliche Tendenzen im Verhalten des Kreislaufs und der Atmung sowie der Einstellung des Hirndruckniveaus:

B) Zu Beginn des Versuchs liegt eine verschiedene Ausgangssituation vor:

Lungenödem: Ausgangsblutdruck liegt über dem allgemeinen Mittel. Ausgangshirndruck hat etwa Mittelwert. Die Ausgangssystole liegt über dem Hirndruck (Reizeffekt?). Kein Lungenödem, keine kapillare Hyperämie: Ausgangsblutdruck liegt unter dem allgemeinen Mittel. Ausgangshirndruck liegt über dem Mittel. Ausgangssystole liegt unter dem Hirndruck (Dämpfung?).

Kein Lungenödem, aber kapillare Hyperämie: Ausgangsblutdruck liegt etwa am Mittelwert. Ausgangsblutdruck liegt unter dem Mittel. Ausgangssystole über dem Hirndruck (Reizeffekt?).

C) Es zeigen sich Unterschiede im Verlauf.

Lungenödem: Die Atemfrequenz im maximalen Blutdruck liegt über dem Mittel (Reizeffekt?).

Kein Lungenödem, keine kapillare Hyperämie: Die Atemfrequenz im maximalen Blutdruck liegt unter dem Mittel.

Die Summe der Dauer einzelner Atemstillstände liegt über dem Mittel (Dämpfung?).

Kein Lungenödem, aber kapillare Hyperämie: Hier zeigen sich abweichende Verhältnisse besonders gegen Ende des Versuchs: Die präfinale Atemfrequenz liegt deutlich unter dem Mittel. Der finale Hirndruck liegt höher als bei anderen Gruppen (d.h. er wird weniger stark abgesenkt). Der finale Blutdruck liegt über dem Mittel.

Trotz der eingangs erwähnten beschränkten Aussagekraft des Zahlenvergleichs ist immerhin auffallend, daß sowohl in der Gruppe mit als auch in der ohne Lungenödem hohe Blutdruckwerte vorkommen, die im Durchschnitt gleich lang andauern, daß also das Lungenödem bei Hirndruck nicht allein ein Faktor der Herzbelastung sein kann. Eine abfallende Tendenz des Blutdrucks (sowie geringere Veränderungen des Blutdrucks bei Hirndrucksteigerung) und Abfall der Atemfrequenz zeigte sich ebenfalls bei allen Versuchen und ist daher eher einer Schädigung der medullären Funktion zuzuschreiben, als daß sie ein Argument für die überwiegend kardiale Entstehung des Lungenödems bei Hirndruck bietet. Auch der Venendruck und die Pulsfrequenz war in fast allen Versuchen so wenig verändert, daß man daraus keine rein kardiale Genese des Lungenödems ableiten kann. Es kann aber ein kardialer Einfluß auch nicht ausgeschlossen werden, wie die Erhöhung des enddiastolischen Druckes in der linken Kammer zeigt. Da jedoch diese Größe nur bei einem Tier (Vers.16) gemessen werden konnte, kann das Ergebnis nicht als

repräsentativ angesehen werden. Gleiches gilt für die Druckerhöhung in der rechten Kammer. - In einer neueren Arbeit mit einer größeren Anzahl von Messungen des enddiastolischen Herzkammerdruckes und des Pulmonalvenendruckes weist auch A.A. LUISADA (1967) darauf hin, daß bei der schnellen und starken Steigerung des Lungenvenendruckes nach Stimulierung des Sympathikus ein Anstieg des diastolischen Druckes im linken Ventrikel zu verzeichnen ist, dem neben der Blutvolumenverschiebung in den Lungenkreislauf (durch die periphere Wirkung der Sympathikusimpulse) eine wichtige Rolle beim Lungenödem zukommen soll.

Beim Vergleich der einzelnen Gruppen läßt sich eine Tendenz erkennen, die in künftigen Untersuchungen statistisch signifikant bestätigt werden müßte. Unter diesem Vorbehalt läßt sich sagen, daß auch im Verlauf Symptome der Reizung oder Dämpfung als Kriterium des Hirndruck-Lungenödems offenbar werden. Versuchstiere, bei denen sich später ein Lungenödem entwickelt, zeigen zu Beginn des Hirndrucks einen systolischen Ausgangsblutdruck, der über dem Hirndruck liegt. Hierdurch dürfte gleich zu Anfang eine Reizwirkung des Hirndrucks stärker sein als in der Gruppe ohne Lungenödem und ohne kapillare Hyperämie, in der sich der einsetzende Hirndruck eher als Dämpfung auswirkte, da er über dem Ausgangsblutdruck lag. Die Gruppe ohne Lungenödem, aber mit kapillarer Hyperämie nimmt eine Mittelstellung ein. Es liegt zwar die Ausgangssystole auch über dem Ausgangshirndruck, derselbe ist aber der absoluten Höhe nach niedriger und entwickelt daher wahrscheinlich eine geringere Reizwirkung. - Der stärkere Reizeffekt bei Fällen, die später ein Lungenödem entwickeln, zeigt sich auch im weiteren Verlauf dadurch, daß die Atemfrequenz stärker ansteigt als bei anderen Versuchstieren, während sich

die stärkere zentrale Dämpfung bei Fällen ohne Lungen-
ödem und kapillare Hyperämie in der niedrigeren Atem-
frequenz während der maximalen Blutdruckerhöhung und
in der insgesamt länger dauernden Atemstillstandszeit
ausdrückt. Es kommt hinzu, daß sich in der Ödemgruppe
die Fälle sammeln, die etwas niedrigere Narkosedosis
erhielten, während diese bei den Tieren ohne jeden
Lungenbefund durchweg höher lag. Die Gruppe ohne Lungen-
ödem, aber mit kapillarer Hyperämie zeigt wiederum ein
Verhalten, das zwischen den beiden anderen Gruppen
liegt: Man bekommt den Eindruck, daß hier eine über-
mäßige Hirndruckerhöhung bei noch relativ hohen Blut-
druckwerten gegen Ende des Versuchs durch starke plötz-
liche Atemdepression eine mögliche Fortdauer des
Experimentes verhinderte. Trotz mittlerer Reizwirkung
zu Beginn des Versuchs konnte sich wahrscheinlich des-
halb kein Ödem entwickeln. Es ließe sich demnach auch
aus den Kreislauf- und Atemmessungen der eigenen Ver-
suche ableiten, daß zentrale Stimulation ein Lungenödem
auslösen kann, während zentrale Dämpfung dies verhindert.
Das Besondere des Hirndruck-Lungenödems liegt darin,
daß der Hirndruck je nach der vegetativen Ausgangslage
und dem Blutdruckverhalten in beiden Richtungen, nämlich
fördernd und hemmend auf die Ödementwicklung wirken
kann.

f) Bedeutung für die Klinik

Ausgehend von der klinisch-statistischen Voruntersuchung,
die die Frage aufwarf, ob erhöhter Hirndruck des
Patienten überhaupt eine Rolle bei der Entstehung des
neurogenen Lungenödems spielt, kann festgestellt werden,
daß unter bestimmten Versuchsbedingungen im Experiment
allein durch erhöhten Hirndruck Lungenödem ausgelöst
werden kann. Hirndruck steht hier eindeutig am Anfang

der Ereigniskette und nicht kardiale Vorschädigung, wie es in der Klinik manchmal vermutet werden muß, somit wäre gleichzeitig die Möglichkeit der primär zentrogenen Auslösung betont, wenn auch damit noch nichts über den weiteren Verlauf ausgesagt ist. In ihrer Aussagekraft für die Klinik erfahren die Versuchsergebnisse dadurch eine Einschränkung, daß die angewandten Drucke weit über denen liegen, die verschiedene Beobachter bei Erkrankungen des Menschen festgestellt haben. Da jedoch andererseits der Hirndruck im Experiment viel kürzere Zeit bestand, als es in der Regel bei Hirnerkrankungen und Hirnverletzungen der Fall ist und eine längere Aufrechterhaltung des Hirndruckeffekts das Lungenödem offensichtlich fördert, ergibt sich ein gewisser Ausgleich zu Gunsten der Signifikanz von Experimenten. Weiterhin ist zu bemerken, daß der Hirndruck im Experiment gleichmäßig verteilt ist, was bei einem Tumorpatienten meist nicht zutrifft. Für die Klinik ist Druckrichtung und Gewebstorsion viel wichtiger als die Druckhöhe selbst, da Gewebiszerrung bei geringem Hirndruck schon die klassischen Symptome hervorruft (siehe Literaturübersicht). Das Besondere des Experimentes liegt aber darin, modellmäßig eine Wirkung zu erzeugen, die dem Endeffekt der Torsion gleicht. Der gleichmäßige Druck im Experiment muß dazu recht hoch sein. In der Kontrollierbarkeit der Bedingungen liegt jedoch gegenüber einer äußeren Ähnlichkeit der mechanischen Beeinflussung ein großer Vorteil, da genaue Beobachtung und quantitativer Vergleich der verschiedenen Druckwerte einen guten Einblick in den Ablauf des Hirndruck-Lungenödems gibt.

Die Schwierigkeit des Experimentes liegt immer darin, die Vielfalt der Störfaktoren nachzuahmen, wie sie in einem einzigen klinischen Fall auftreten. Die eigenen

Versuche mußten sich auf die Erhöhung des Hirndrucks beschränken. Es lassen sich aber einige Hinweise auf die Klinik ableiten, wenn man den Störfaktor "Hirndruck" als Beispiel annimmt, in dem verschiedene Aspekte klinischen Geschehens verwirklicht sind und auf einfache Weise studiert werden können. Diese Annahme erscheint berechtigt, denn die eigenen experimentellen Ergebnisse zeigen, daß Hirndruck sowohl dämpfende als auch erregende Wirkung auf das ZNS haben kann, je nach der angewandten Höhe. Die erregende Wirkung in ihrer maximalen Ausprägung, vor allem mit der Folge einer Überladung des Lungenkreislaufs, liegt aber in einem engen Druckbereich, wie die Versuche zeigen. Liegt der Druck unter dieser Grenze, so wird sich ein Lungenödem erst nach längerer Zeit einstellen, liegt er darüber, so wird zentrale Dämpfung ein Lungenödem verhindern oder verzögern. Aus dieser Vorstellung heraus erscheinen jetzt die Ergebnisse der eigenen klinisch-statistischen Voruntersuchung verständlich: Hirndruckzeichen waren fast ebenso häufig bei Fällen mit als bei solchen ohne Lungenödem zu finden. Andere Faktoren, wie eine intraventrikuläre Blutung, wirken auf so viel breiterer Basis als Reiz, oder die Beeinträchtigung der zentralen Regulation wirkt sich auf so viel längere Zeit aus, daß die eng begrenzte und dadurch seltener verwirklichte ödemerzeugende Hirndruckwirkung sich viel weniger geltend machen kann und für den Ausgang an Bedeutung verliert.

Dämpfende oder erregende Wirkung ist das Kriterium und nicht der Hirndruck per se, so daß dieser nur unter den eingeengten Voraussetzungen des Experiments in seiner funktionellen Rolle bei der Erkrankung des Menschen zu erkennen ist.

6. Zusammenfassung

Als Einleitung wurde zur orientierenden Übersicht eine klinisch-statistische Voruntersuchung über die Häufigkeit des Lungenödems in der Neurochirurgischen Klinik erstellt. In 52% der Todesfälle wurde ein pathologisch-anatomisch nachweisbares Lungenödem gefunden. Bei Meningitis scheint Lungenödem seltener, bei intrakraniellen Blutungen häufiger zu sein. Eine deutliche Abhängigkeit von pathologisch-anatomisch sichtbaren Hirndruckzeichen war nicht zu erkennen. Es wurde gezeigt, daß ältere pathologische Veränderungen des Herzmuskels, obwohl sie öfter mit Lungenödem einhergingen, das Ergebnis weniger beeinflussten, da sie in dem untersuchten Krankengut relativ selten waren. Noch seltener war in tabula eine isolierte Linksdilatation zu registrieren. Isolierte Rechtsdilatation und Rechts-Linksdilatation waren in der Gruppe mit Lungenödem etwa ebenso häufig anzutreffen, wie in den Fällen ohne Lungenödem.

Die Möglichkeit, durch Erhöhung des intraventrikulären Hirndrucks Lungenödem auszulösen, wurde an 25 Kaninchen experimentell untersucht. In 10 Fällen gelang es, ein Lungenödem zu erzeugen. Oft fand sich nach Hirndruck eine kapillare Hyperämie und fleckförmige Atelektasen der Lunge, besonders ausgesprochen bei den Fällen mit Ödem. In 12 Fällen waren während des Hirndruckversuchs Blutdruckwellen zu beobachten, die in 8 Fällen mit periodischer Atmung gekoppelt waren. Rhythmische Phänomene waren bei Versuchstieren ohne Lungenödem bedeutend häufiger, besonders bei solchen, die nach Versuchsende keine kapillare Hyperämie der Lunge aufwiesen. Der Blutdruck stieg in allen Fällen mit dem Hirndruck an. Nach den peripheren Kreislaufmessungen zu urteilen, waren die Tiere mit Lungenödem keiner

größeren Herzbelastung ausgesetzt als die anderen Versuchstiere. Vier Versuchstiere wurden vagotomiert, auch hier trat in einem Fall Lungenödem, in den drei anderen Fällen Blutdruckwellen (z. T. mit periodischer Atmung) auf.

Eine stärkere Verschiebung von Blutvolumen aus dem Splanchnikusgebiet in den kleinen Kreislauf bei Lungenödem wird aus dem mikroskopischen und makroskopischen Bild der Lunge für möglich gehalten. In Übereinstimmung mit der Meinung anderer Autoren wird eine Überladung (nach Blutvolumenverschiebung aus der Peripherie) des Lungenkreislaufs, die die Folge einer zentralen Stimulation des Sympathikustonus darstellt, als Ursache des Lungenödems angesehen.

Dazu wird die Hypothese aufgestellt, daß erhöhter Hirndruck je nach Abstand zum Blutdruck, der wiederum von der individuellen Reaktion des Versuchstieres abhängig ist, Lungenödem durch Reizwirkung fördern, oder durch Schädigung höherer Anteile des Gehirns bzw. durch deren Dämpfung die Ödementstehung auch hemmen kann.

Blutdruckwellen und periodische Atmung werden als Symptom dieser verschiedenen Wirkung interpretiert. Es ergibt sich somit eine Erklärung dafür, daß Hirndruck in der Klinik nicht als wesentliche Ödemursache in Erscheinung tritt und nur unter kontrollierten Versuchsbedingungen größere Bedeutung erlangt. Ebenso ist es daraus verständlich, daß Lungenödem durch Hirndruck im Experiment seltener auftritt als durch eine reine zerebrale Reizwirkung bei Anwendung pharmakologischer Substanzen.

LITERATURVERZEICHNIS

ADELSON, E. und F. BRUNN:

Pulmonary Edema in the Course of
Treatment of Multiple Sclerosis with
Prostigmine: A Report of two Cases
Ann. Int. Med. 30, S.838 - 842 (1949)

ALTSCHUL, L. und H.H. LASKIN:

Microscopic Lesions in Acetylcholine
Shock
Archives of Pathology, 41, S. 11 - 16
(1946)

ALTSCHULE, Mark D.: Neuere Ergebnisse über die Pathogenese
des Lungenödems
Klin. Wochenschrift 34, S. 169 - 174
(1956)

ARAVANIS, C., A. LIBRETTI, E. JONA, I.F. POLLI,
C.K. LIU und A.A. LUISADA:

Pulmonary Reflexes in Pulmonary Edema?
Am. Journal of Physiol. 189,
S. 132 - 136 (1957)

BACCHUS, M.:

Encephalopathy in Pulmonary Disease
A.M.A. Archives of Int. Medicine 102,
S. 194 - 198 (1958)

BALAGOT, R.C., R.M. REYES, M.S. SADOVE:

Antifoam Agents in Pulmonary Edema
Journ. Am. Med. Ass. 163,
S. 630 - 633 (1957)

BARIETY, M., D. KOHLER:

Ambivalence de l'ésérine dans l'oedème
pulmonaire aigu adrénalique du lapin
Comptes rend. de la Société de Biologie
145, S. 1590 - 1593 (1951)

BAUST, W., H. NIEMCZYK, J. VIETH:

Arousal Reaction in EEG induced by
Blood Pressure
Nature 8, A. 1001 (1962) - Nr. 4858

BENASSI, G.: Zit. nach Campbell (1949 a)

BISCHOF, W.: Zur Entstehung des "neurogen" ausge-
lösten akuten Lungenödems und der
akuten Magen-Darm-Blutungen
Hefte zur Unfallheilkunde, Heft 82 -
Springer Verlag, Berlin, 1965

BORGSTRÖM, K.E., U. ISING, E. LINDER, A. LUNDERQUIST:

Experimental Pulmonary Edema
Acta Radiologica 54, S. 97 - 119 (1960)

BORISON, H.L., B.A. KOVACS:

Central Mechanisms in Pulmonary
Oedema of Nervous Origin in Guinea-Pigs
Journal of Physiol. 145, S. 374 - 383,
(1959)

BRAUEREISEN, E., H. DRISCHEL, H. KRUG, U. PEIPER
und L. SCHLICHER:

Die Stabilität des Blutdruckreglers
unter Narkose und Ganglienblockade
Zeitschr. f. Biologie 110,
S. 309 - 315 (1958)

BRECKENRIDGE, C.G., H.E. HOFF:

Reflex Respiration
Am. Journal of Physiol. 178,
S. 521 - 528 (1954)

BROWN, F.K.:

Cardiovascular Effects of Acutely Raised
Intracranial Pressure
Am. Journal of Physiol. 185,
S. 510 - 514 (1956)

BROWN-SEQUARD, C.E.: On the Production of Haemorrhage,
Anaemia, Oedema, and Emphysema in the
Lungs by Injuries to the Base of the
Brain
The Lancet 1, S. 6 (1871)

CAMERON, G.R.:

Pulmonary Oedema
Brit. Med. Journal 1, S. 965 - 972
(1948)

CAMERON, G.R., S.N. DE:

Experimental Pulmonary Oedema of
Nervous Origin
Journ. Path. Bact. 61, S. 375 - 387
(1949)

CAMERON, G.R., S.N. DE, and A.H. SCHEIKH:

Cardio-Vascular Responses to Air
Embolism
Journ. of Path. Bact. 63,
S. 181 - 194 (1951)

CAMPBELL, G.S., M.B. VISSCHER:

Pulmonary Lesions in Guinea Pigs With
Increased Intracranial Pressure, and
the Effect of Bilateral Cervical
Vagotomy

Am. Journ. of Physiol. 157,
S. 130 - 134 (1949 a)

CAMPBELL, G.S., F.J. HADDY, W.L. ADAMS, M.B. VISSCHER:

Circulatory Changes and Pulmonary
Lesions in Dogs Following Increased
Intracranial Pressure, and the Effect
of Atropine Upon Such Changes

Am. Journ. of Physiol. 158,
S. 96 - 102 (1949 b)

CAMPBELL, G.S., F.J. HADDY, M.B. VISSCHER:

Effect of Acute Bradycardia on Pulmonary
Vascular Pressures in Anesthetized Dogs
Proc. soc. Exp. Biol. Med. 71,
S. 52 - 54 (1949 c)

CASSEN, B., K. KISTLER:

Development of Acute Pulmonary Edema
in Mice and Rats and an Interpretation
Am. Journal of Physiol. 178,
S. 49 - 52 (1954 a)

CASSEN, B., K. KISTLER:

Effects of Preadministering Various
Drugs on the Acute Pulmonary Edema
Produced by Blast Injury and by the
Intravenous Injection of Epinephrine
Am. Journal of Physiol. 178,
S. 53 - 54 (1954 b)

CASSEN, B., W. GUTFREUND, M. MOODY:

Demonstration of Central Nervous
Mediation of Acute Pulmonary Edema
Produced by Intravenously Administered
Epinephrine
Proceed. of the Soc. for Exp. Biol. and
Med. 93, S. 251 - 253 (1956)

CICARDO, V.H., D.E. DUTREY:

Mechanism of Arterial Hypertension from
Intracranial Hypertension
Archives Int. de Physiol. et de Bioch. 63,
S. 190 - 196 (1955)

CLEMENTS, J.A.:

Surface Tension in the Lungs
Scientific American 207,
S. 120 - 130 (1962)

CLOT, C.:

L'oedeme aigu du poumon en anesthésie
et en chirurgie
Presse médicale, Paris 68, S. 510 (1960)

CONMINOS, I.:

Vegetative Symptome bei operativen
Eingriffen am Zentralnervensystem
Deutsche Zeitschr. f. Nervenheil-
kunde 162, S. 196 - 228 (1949)

CONNOLLY, D.C., J.W. KIRKLIN, E.H. WOOD:

The Relationship between Pulmonary
Artery Wedge Pressure and Left Atrial
Pressure in Man
Circulation Research 2, S. 434 - 440
(1954)

COURVILLE, J., J. WALSH, J.P. CORDEAU:

Functional Organization of the Brain
Stem Reticular Formation and Sensory
Input
Science 138, S. 937 - 974 (1962)

CSÁKÁNY, G., L. VARGA, K. SZÁM:

Die röntgenologische Darstellung des
experimentellen Lungenödems
Zeitschr. f. Kreislaufforsch. 49,
S. 999 - 1004 (1960)

CUSHING, H.:

Concerning a Definite Regulatory
Mechanism of the Vaso-Motor Centre
Which Controls Blood Pressure During
Cerebral Compression
Johns Hopkins Hosp. Bull. 12,
S. 290 - 292 (1901)

DALY, I. de Burgh:

Pulmonary Oedema: Physiological
Considerations
Thorax 1, S. 182 - 178 (1946)

DALY, I. de Burgh, J.L. LINZELL, L.E. MOUNT, G.M.H. WAITES:

Pulmonary Vasomotor Responses and
Acid-Base Balance in Perfused
Eviscerated Dog Preparations
Quart. J. Exp. Physiol. 39,
S. 177 - 238 (1954)

DELIUS, L.:

Myokardinfarkt, Lungenödem und plötz-
licher Herzblock
Wiener Mediz. Wochenschr. 93,
S. 312 - 317 (1943)

DRIESSENS J., A. CLAY:

Lésions expérimentales, surtout pulmonaires, secondaires à des injections intra-veineuses d'acétylcholine chez le cobaye
C.R. Soc. de Biol. 146, S.258 - 259 (1952)

DRIESSENS, J., A. DUPONT, A. DEMAILLE:

Premières recherches sur l'œdème pulmonaire expérimental du Rat examiné au microscope électronique
C.R. de la Soc. de Biol. 153, S. 1342 - 1344 (1959)

DRISCHEL, H.:

Biokybernetische Grundlagen der vegetativen Regulationsprüfungen
Ärztliche Forsch. 16, S. 474 - 484 (1962)

EATON, R.M.:

Pulmonary Edema, Experimental Observations on Dogs Following Acute Peripheral Blood Loss
Diseases of the Chest 17, S. 95 - 101 (1950)

EVANS, J.P., F.F. ESPEY, V.F. KRISTOFF, F.D. KIMBELL,
H.W. RYDER:

Experimental and Clinical Observations on Rising Intracranial Pressure
A.M.A. Arch. Surg. 63, S. 107 - 114 (1951)

EYSTER, J.A.E.:

Blood Pressure Changes in Cheyne-Stokes Respiration
Johns Hopkins Hosp. Bull. 17, S. 296 - 299 (1906)

FEJFAR, Z., M. FEJFAROVA, K. BERGMANN, J. BROD:

Haemodynamic Changes During Acute
Pulmonary Oedema
Cardiologia 34, S. 233 - 247 (1959)

la FIA, D.J., H.F. CHASE, M.A. KILMORE:

Effects of Respiratory Obstruction
During Craniotomy
J. Neurosurgery 17, S. 877 - 887 (1960)

FINLAYSON, J.K., M.N. LURIA, C.A. STANFIELD, P.N. YU:

Hemodynamic Studies in Acute Pulmonary
Edema
Annals of Int. Medicine 54,
S. 244 - 253 (1961)

FORSTER, F.M.:

The Role of the Brain Stem in Arterial
Hypertension Subsequent to Intracranial
Hypertension
Am. Journ. of Physiol. 139,
S. 347 - 350 (1943)

FRED, H.L., A.M. SCHMIDT, T. BATES, H.H. BECHT:

Acute Pulmonary Edema of Altitude -
Clinical and Physiologic Observations
Circulation 25, S. 929 - 937 (1962)

PROWEIN, R.A., G. HARRER:

Untersuchungen über vegetative Regu-
lationsvorgänge, zugleich ein Beitrag
zur Funktionsdiagnostik zentraler vege-
tativer Regulationseinrichtungen
Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilkunde
162, S. 239 - 240 (1950)

FROMWEIN, R.A.: Pathogenese vegetativer Störungen bei intrakranieller Drucksteigerung
Acta Neuroch. Suppl VII, S. 459 - 470
(1960)

FROMWEIN, R.A.: Zentrale Atemstörungen bei Schädel-Hirn-Verletzungen und bei Hirntraumen
Springer Verlag - 1963

GAMBLE, J.E., H.D. PATTON:

Pulmonary Edema and Hemorrhage Induced
by Hypothalamic Lesions in Rats
Science 113, S. 626 - 628 (1951)

GÄNSHIRT, H.: Über den zentralen Tod bei Hirntumor
Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilkunde
166, S. 247 - 267 (1951)

GAUER, O.H., J.P. HENRY:

Beitrag zur Homöostase des extra-
arteriellen Kreislaufs
Klin. Wochenschr. 34, S. 356 - 366
(1956)

GEIGY (Documenta Geigy - Wissenschaftliche Tabellen)
6. Auflage - 1960 - S. 160 Formel
Nr. 492 b

GIBEL, W.: Das zerebral ausgelöste Lungenödem aus
chirurgischer Betrachtung
Zentralblatt f. Chirurgie 83,
S. 1110 - 1114 (1958)

- GIESEKING, R.: Das experimentelle Lungenödem im elektronenoptischen Bild
Verhandl. d. dt. Ges. f. Pathol. 1959,
S. 344 - 348
- GOTTSEGEN, G.: Wirkung von Methylenblau auf das Lungen-
ödem
Verhandl. d. dt. Ges. f. Kreislaufforsch.
24, S. 317 - 320 (1958 a)
- GRAY, F.D., A.S. FIELD:
Fluid Interchange at the Pulmonary
Capillary Wall in Lung Edema
Jale Journ. of Biol. and Medicine 34,
S. 75 - 96 (1961)
- GUKEBERGER, M.: Über das Wesen der periodischen bzw. der
Cheyne-Stokes'schen Atmung und ihre Be-
einflussung durch Sauerstoffzufuhr
Dtsch. Arch. klin. Med. 187,
S. 443 - 458 (1941)
- GUYTON, A.C., J.H. SATTERFIELD:
Vasomotor Waves Possibly Resulting from
CNS Ischemic Reflex Oscillation
Am. Journal of Physiol. 170,
S. 601 - 605 (1952)
- GUYTON, A.C., J.W. CROWELL, J.W. MOORE:
Basic Oscillating Mechanism of Cheyne-
Stokes Breathing
Am. Journ. of Physiol. 187,
S. 395 - 398 (1956)

GUYTON, A.C., A.W. LINDSEY:

Effect of Elevated left Atrial Pressure
and Decreased Plasma Protein Concentration on the Development of
Pulmonary Edema
Circulation Research 7, S. 649 - 657
(1959)

HADDY, F.J., G.S. CAMPBELL, M.B. VISSCHER:

Pulmonary Vascular Pressures in
Relation to Edema Production by Airway
Resistance and Plethora in Dogs
Am. Journ. of Physiol. 161,
S. 336 - 341 (1950)

HARMEL, H.H.:

Acute Pulmonary Edema-A Recovery Room
Emergency
N.Y. State J. of Medic. 56,
S. 1959 - 1960 (1956)

HARRISON, W., A.A. LIEBOW:

The Effects of Increased Intracranial
Pressure on the Pulmonary Circulation
in Relation to Pulmonary Edema
Circulation 5, S. 824 - 832 (1952)

HARTMANN, F.:

Kreislaufverhältnisse und Durchblutung
des künstlich durchströmten Gehirnes bei
erhöhter Spannung in der Schädelhöhle
Dtsch. Zeitschr. f. Chirurgie 247,
S. 242 - 273 (1936)

HAYEK, H.:

Die anatomischen Grundlagen des Lungen-
ödems
Wiener Klin. Wochenschr. 65,
S. 740 - 743 (1953)

HENSELL, V., N. MÜLLER:

Elektroencephalographische Befunde bei
experimenteller Gehirnerschütterung
mit zusätzlicher mechanischer Atem-
behinderung
Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilkunde 179,
S. 575 - 588 (1959)

HOFF, H.E., C.G. BRECHENRIDGE:

Intrinsic Mechanisms in Periodic
Breathing
A.M.A. Arch. Neurol. Psych. 72,
S. 11 - 42 (1954)

JARISCH, A., H. RICHTER, H. THOMA:

Zentrogenes Lungenödem
Klin. Wochenschr. 18,
S. 1440 - 1443 (1939)

JENNET, J.B., W.E. STERN:

Tentorial Herniation, the Midbrain
and the Pupil
J. Neurosurgery 17, S. 598 - 609 (1960)

JORES, L.:

Über experimentelles, neurotisches
Lungenödem
Deutsch. Arch. Klin. Med. 87,
S. 389 - 401 (1906)

MacKAY, E.M.:

Experimental Pulmonary Edema IV -
Pulmonary Edema Accompanying Trauma
to the Brain
Proc. Soc. Exp. Biol. Medic. 74,
S. 695 - 697 (1950)

KABINS, S.A., C. MOLINA, L.N. KATZ:

Pulmonary vascular effects of serotonin
in dogs: its role in causing pulmonary
edema

Am. J. Physiol. 197, S. 955 - 958 (1959)

KABINS, S.A., J. FRIDMAN, J. NEUSTADT, G. ESPINOSA,
L.N. KATZ:

Mechanisms leading to lung edema in
pulmonary embolization

Am. J. Physiol. 198, S. 543 - 546 (1960)

KABINS, S.A., J. FRIDMAN, M. KANDELMAN, H. WEISBERG:

Effect of sympathectomy on pulmonary
embolism-induced lung edema

Am. J. Physiol. 202, S. 687 - 689 (1962)

KISCH, B.:

Electron Microscopy of the Lungs in
Acute Pulmonary Edema

Exper. Med. Surg. (Basel) 16,
S. 17 - 28 (1958)

KAUS, M., O.K. REISS, W.H. TOOLEY, C. PIEL, J.A. CLEMENTS:

Alveolar Epithelial Cell Mitochondria
as Source of the Surface-Active
Lung Lining

Science 137, S. 750 - 751 (1962)

KNEBEL, R.:

Asthma cardiale und Lungenödem

Ärztl. Praxis 11, S. 243 - 245 (1959)

- KNIPPING, H.W.: Die verschiedenen Formen des Lungen-
ödems und ihre Behandlung
Therapie d. Gegenw. 76,
S. 385 - 389 (1935)
- KOEPCHEN, H.P., K. THURAU:
Untersuchungen über Zusammenhänge
zwischen Blutdruckwellen und Atem-
innervation
Pflügers Archiv 267, S. 1026 (1958)
- LANDOIS-ROSEMANN: Lehrbuch der Physiologie des Menschen
Verlag Urban u. Schwarzenberg
28. Aufl. - 1960
- LETTERER, E.: Allgemeine Pathologie
Georg Thieme Verlag, Stuttgart - 1959
- LOEW, F.: Akute und subakute Störungen der
zentralen Kreislaufregulation nach
gedeckten Hirnverletzungen
Zbl. Neurochir. 9, S. 128 - 136 (1949)
- LOEW, F.: Kreislaufstörungen bei intracraniell
raumbeengenden Prozessen
Dtsch. Z. Nervenheilk. 162,
S. 244 - 246 (1950)
- LOEW, F.: Erfahrungen mit der kontrollierten
Blutdrucksenkung bei intrakraniellen
Operationen
Langenb. Arch. klin. Chir. 276,
S. 694 - 696 (1953)

- LUISADA, A.: Beitrag zur Pathogenese und Therapie des Lungenödems
Arch. ex. Path. Pharm. 132,
S. 313 - 329 (1928)
- LUISADA, A.A.: Mechanism of neurogenic pulmonary edema
Am. J. Cardiology 20, S. 66 - 68 (1967)
- MAIRE, F.W., H.D. PATTON:
Hyperactivity and Pulmonary Edema from Rostral Hypothalamic Lesions in Rats
Am. J. Physiol. 178, S. 315 - 320 (1954)
- MAIRE, F.W., H.D. PATTON:
Neural Structures Involved in the Genesis of "Preoptic Pulmonary Edema,"
Gastric Erosions and Behavior Changes
Am. J. Physiol. 184, S. 345 - 350
(1956 a)
- MAIRE, F.W., H.D. PATTON:
Role of the Splanchnic Nerve and the Adrenal Medulla in the Genesis of "Preoptic Pulmonary Edema"
Am. J. Physiol. 184, S. 351 - 355
(1956 b)
- MECHELKE, K., P. CHRISTIAN:
Formen und Bedeutung abnormer Regelungsvorgänge im Kreislauf
Zschr. f. Kreislaufforsch. 47,
S. 246 - 260 (1958)

- MEESEN, H.: Pathomorphologie der Diffusion und Perfusion
Verh.Dt. Ges. f. Pathologie 44,
S. 98 - 127 (1960)
- MEYERS, F.H., J.C. SCHOOLAR, R.R. OVERMAN:
Characteristics of shock following acute reduction of cardiac output in dogs
Circulation Research 2, S. 304 - 310 (1954)
- MEYERS, R.: Systemic Vascular and Respiratory Effects of Experimentally Induced Alterations of Intraventricular Pressure
Journ. of Neuropath. and Exp. Neurol. 1, S. 241 - 264 (1942)
- MILLER, W.F., B.J. SPROULE:
Studies on the Role of Intermittent Inspiratory Positive Pressure Oxygen Breathing in the Treatment of Pulmonary Edema
Diseases of the Chest 35, S. 469 - 479 (1959)
- N.N.: Pulmonary Oedema of High Altitude
Lancet S. 309 - 310 (1962)
- NOELL, W., M. SCHNEIDER:
Zur Hämodynamik der Gehirndurchblutung bei Liquordrucksteigerung
Arch. Psych. Nervenkrankh. 180, S. 713 - 730 (1948)

NAUNYN, B., J. SCHREIBER:

Über Gehirndruck, 1881 Leipzig

PAINE, R., J.R. SMITH, F.A. HOWARD:

Pulmonary Edema in Patients Dying with
Disease of the Central Nervous System
J. of the Am. Med. Ass. 149,
S. 643 - 646 (1952 a)

PAINE, R., J.R. SMITH, H.R. BUTCHER, F.A. HOWARD:

Heart Failure and Pulmonary Edema
Produced by Certain Neurologic Stimuli
Circulation 5, S. 759 - 765 (1952 b)

PIA, H.W.:

Die Einwirkung der Hirndrucksteigerung
auf den Hirnstamm, ihre Klinik und
Behandlung
Münch. Med. Wochenschr. 98,
S. 1609 - 1613 (1956)

PIERACH, A.:

Die vegetative Tagesrhythmik und ihre
klinische Bedeutung
Münch. Med. Wochenschr. 96,
S. 465 - 469 (1954)

RECH, R.H., H.L. BORISON:

Vagotomy-Induced Pulmonary Edema in the
Guinea-Pig
Am. J. Physiol. 202, S. 499 - 504
(1962 a)

RECH, R.H., L.E. MacCARTHY, H.L. BORISON:

Evidence for a humoral factor in
vagotomy-induced pulmonary edema
Am. J. Physiol. 203, S. 151 - 154
(1962 b)

REINHARDT, E.:

Beiträge zur Kenntnis der Lunge als
neurovascularen und neuromuskularen
Organs nach Beobachtungen an der Lunge
des lebenden Kaninchens
Virchows Arch. 292, S. 322 - 355 (1934)

RENKIN, E.M.:

Stofftransport durch die Wände der
Blutkapillaren
Naturwiss. Rundschau 15, S. 438 - 439
(1962)

RICHARDS, P.:

Pulmonary Oedema and Intracranial
Lesions
Brit. Med. Journ. 5349, S. 83 - 86 (1963)

ROBERTS, F.:

The Effect of Adrenalin Upon Respiration
Journal of Physiol. 55, S. 346 - 355
(1921)

RODBARD, S., H. SAIKI:

Mechanism of the Pressor Response to
Increased Intracranial Pressure
Am. J. Physiol. 168, S. 234 - 244 (1952)

RODBARD, S., M. REYES, G. MININNI, H. SAIKI:

Neurohumoral Transmission of the Pressor
Response to Intracranial Compression
Am.J. Physiol. 176, S. 341 - 346 (1954)

RODBARD, S., W. STONE:

Pressor Mechanisms Induced by
Intracranial Compression
Circulation 12, S. 883 - 890 (1955)

ROTHER, A.:

Experimentelle Untersuchungen zur
Erzeugung einer periodischen Atmung
Dissertation, Gießen (1962)

ROTHLIN, E., A. GERLETTI:

Über die Koppelung von Kreislauf und
Atmung
Schweiz. Med. Wochenschr. 80,
S. 1394 - 1399 (1950)

RYDER, H.W., F.F. ESPEY, F.D. KIMBELL, E.J. PENKA,
A. ROSENAUER, B. PODOLSKY, J.P. EVANS:

Influence of Changes in Cerebral
Bloodflow on the Cerebrospinal Fluid
Pressure
A.M.A. Arch. Neurol. Psych. 68,
S. 165 - 179 (1952)

RYDER, H.W., A. ROSENAUER, J. PENKA, J.P. EVANS:

Failure of Abnormal Cerebrospinal Fluid
Pressure to Influence Cerebral Function
A.M.A. Arch. of Neurol. Psych. 70,
S. 563 - 586 (1953)

SALISBURY, P.F., P.M. GALLETTI, R.J. LEWIN, P.A. RIEBEN:

Stretch Reflexes from the Dog's Lung
to the Systemic Circulation
Circulation Research. 7, S. 62 - 67
(1959)

SARNOFF, S.J., L.C. SARNOFF:

Neurohemodynamics of Pulmonary Edema-
I. Autonomic Influence on Pulmonary
Vascular Pressures and the Acute
Pulmonary Edema State
Diseases of the Chest 22, S. 685 - 698
(1952 a)

SARNOFF, S.J., L.C. SARNOFF:

Neurohemodynamics of Pulmonary Edema-
II. The Role of Sympathetic Pathways
in the Elevation of Pulmonary and
Systemic Vascular Pressures Following
the Intracisternal Injection of Fibrin
Circulation 6, S. 51 - 62 (1952 b)

SARNOFF, S.J., E. BERGLUND:

Neurohemodynamics of Pulmonary Edema-
IV. Effect of Systemic Vasocon-
striction on Flow and Pressures in
Systemic and Pulmonary Vascular Beds
Am. J. Physiol. 170, S. 588 - 600
(1952 c)

SARNOFF, S.J., E. BERGLUND:

Pressure-Volume Characteristics and
Stress Relaxation in the Pulmonary
Vascular Bed of the Dog
Am. J. Physiol. 171, S. 238 - 244
(1952 d)

SCHMITT, G.H., F.H. MEYERS:

Characterization of the Acute Pulmonary
Edema That Follows Vagal Section in the
Guinea Pig
Am. J. Physiol. 190, S.89 - 92 (1957)

SCHWAB, R.:

Zentrales rezidivierendes Lungenödem
und Wettereinfluß
Zschr. ges. Innere Mediz.u. Grenzgeb. 9,
S. 530 - 536 (1954)

SELBACH, H.:

Das Kippschwingungsprinzip in der
Analyse der vegetativen Selbststeuerung
Forsch.r.d. Neurol. Psychiatrie 17,
S. 129 - 150, 151 - 169 (1949)

SURTSHIN, A., L.N. KATZ, S. RODBARD:

An Attempt to Produce Pulmonary Edema
by Increased Intracranial Pressure
Am. J. Physiol. 152, S. 589 - 590 (1948)

THÖLEN, H.:

Urämische Flüssigkeitslunge und
hypertensive Encephalopathie
Bull. Schweiz. Akad. d. Wiss.
S. 396 - 411 (1959)

THOMPSON, R.K., S. MALINA:

Dynamic Axial Brain-Stem Distortion as
a Mechanism Explaining the Cardio-
Respiratory Changes in Increased
Intracranial Pressure
J. Neurosurgery 16, S. 664 - 675 (1959)

UHLEY, H.S.E. LEEDS, J.J. SAMPSON, M. FRIEDMANN:

Some Observations on the Role of the
Lymphatics in Experimental Acute
Pulmonary Edema
Circulation Research. 9, S. 688 - 693
(1961)

VISSCHER, M.B., F.J. HADDY, G. STEPHENS:

The Physiology and Pharmacology of
Lung Edema
Pharm. Rev. 8, S. 389 - 434 (1956)

VISSCHER, M.B., K. ABSOLON, H. BALLIN:

Electrochemical and Colloidal Phenomena
in Pulmonary Edema
Univ. of Minnesota Med. Bull. 33,
S. 181 - 188 (1962)

WAGNER, E., A. RIEBEN, K. KATSUHARA, P.F. SALISBURY:

Influence of Airway Pressures on Edema
in the Isolated Dog's Lung
Circulation Research 9, S. 382 - 386
(1961)

WASSERMANN, S.:

Das akute kardiale Lungenödem und seine
Beziehung zu den Pressorezeptoren
Klin. Wochenschr. 12, S. 1615 - 1618
(1933)

WASSNER, U.J.:

Neue Gesichtspunkte für die Behandlung
der akuten Ateminsuffizienz
Langenbecks Arch. Klin. Chir. 301,
S. 516 - 527 (1962)

- WEISMANN, S.J.: Edema and congestion of the lungs
 resulting from intracranial hemorrhage
 Surgery 6, S. 722 - 729 (1939)
- WELCH, W.H.: Zur Pathologie des Lungenödems
 Virchows Arch. 72, S. 375 - 412 (1878)
- WESTLAKE, E.K., M. KAYE:
 Raised Intracranial Pressure in
 Emphysema
 Brit. Med. Journal 1, S. 302 - 304 (1954)
- WILDER, J.: Das "Ausgangswert-Gesetz" - Ein unbe-
 achtetes biologisches Gesetz; seine
 Bedeutung für Forschung und Praxis
 Klin. Wochenschr. 10, S. 1889 - 1893
 (1931)

Herrn Prof. Dr. Dr. U.J. WASSNER danke ich für die Anregung zu dieser Arbeit und für mannigfaltige Hilfen bei der Versuchsplanung, -durchführung und -auswertung sowie bei der Niederschrift.

Herrn Prof. Dr. H.W. PIA danke ich für die Möglichkeit, im Archiv der Neurochirurgischen Klinik Gießen Krankengeschichten auszuwerten.

Herrn Prof. Dr. W. SANDRITTER und Herrn Priv.-Doz. Dr. G. BENEKE danke ich für die Hilfe bei der Anfertigung der histologischen Präparate und Kontrolle ihrer Beurteilung sowie für die Erlaubnis, Sektionsprotokolle auszuwerten.

LEBENS LAUF

Am 22. 7. 1939 wurde ich, Carl Kreckel, als Sohn des Facharztes für Chirurgie Dr. Karl Kreckel und seiner Ehefrau Lieselotte (geb. Müller) zu Offenbach am Main geboren. Die ersten Kriegsjahre verbrachte ich in Wiesbaden, wo ich bei den Großeltern lebte. 1944 zogen wir nach Bayern, nachdem das Feldlazarett meines Vaters wieder in die Heimat verlegt worden war. 1945 kehrten wir nach Offenbach zurück. Hier ging ich zur Schule und machte 1959 am Rudolf-Koch-Gymnasium das Abitur. Das Medizinstudium begann ich in Tübingen und blieb dort bis zum Physikum. Den klinischen Teil des Studiums absolvierte ich in Gießen; dort bestand ich am 17. 2. 1966 das Staatsexamen. Meine erste Stelle als Medizinalassistent trat ich am Zentralkrankenhaus Bremen-Nord an, und blieb dort ein Jahr. Nachdem sich mein Vater zur Ruhe setzte, wurde meine neue Heimatstadt Wiesbaden. Hier setzte ich meine Tätigkeit als Medizinalassistent fort, und ich bin zur Zeit in der Medizinischen Klinik II der Städtischen Krankenanstalten beschäftigt.

